



Apport de l'imagerie fonctionnelle à l'étude des couplages entre la perfusion, le métabolisme glucidique et la fonction contractile dans l'ischémie myocardique

Alejandro N. Mazzadi

► To cite this version:

Alejandro N. Mazzadi. Apport de l'imagerie fonctionnelle à l'étude des couplages entre la perfusion, le métabolisme glucidique et la fonction contractile dans l'ischémie myocardique. Physiologie [q-bio.TO]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2003. Français. NNT: . tel-00004470

HAL Id: tel-00004470

<https://theses.hal.science/tel-00004470>

Submitted on 4 Feb 2004

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE
présentée
devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
pour l'obtention
du DIPLOME DE DOCTORAT
(arrêté du 25 avril 2002)
présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2003

par

ALEJANDRO NOEL MAZZADI

TITRE :

**APPORT DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE A L'ETUDE DES COUPLAGES ENTRE LA
PERFUSION, LE METABOLISME GLUCIDIQUE ET LA FONCTION CONTRACTILE DANS
L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE.**

Directeur de thèse :

Pr. Marc F. JANIER

JURY : M. le Professeur Xavier André-Fouët
M. le Docteur Pierre Croisille
M. le Professeur Daniel Fagret
M. le Professeur Marc F. Janier
Mme le Professeur Dominique Le Guludec

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université

Vice-Président du Conseil Scientifique
Vice-Président du Conseil d'Administration
Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la
Vie Universitaire
Secrétaire Général

M. le Professeur D. DEBOUZIE

M. le Professeur J.F. MORNEX
M. le Professeur R. GARRONE
M. le Professeur G. ANNAT

M. J.P. BONHOTAL

SECTEUR SANTE

Composantes

UFR de Médecine Lyon R.T.H. Laënnec
UFR de Médecine Lyon Grange-Blanche
UFR de Médecine Lyon-Nord
UFR de Médecine Lyon-Sud
UFR d'Odontologie
Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques
Institut Techniques de Réadaptation
Département de Formation et Centre de
Recherche en Biologie Humaine
Département de Formation à la Recherche et à
l'Evaluation Pédagogiques

Directeur : M. le Professeur D. VITAL-DURAND
Directeur : M. le Professeur X. MARTIN
Directeur : M. le Professeur F. MAUGUIERE
Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY
Directeur : M. le Professeur J.DOURY
Directeur : M. le Professeur F. LOCHER

Directeur : Mme le Professeur D. BOISSON
Directeur : M. le Professeur P. FARGE

Directeur : M. le Professeur M. LAVILLE

SECTEUR SCIENCES

Composantes

UFR de Physique
UFR de Biologie
UFR de Mécanique
UFR de Génie Electrique et des Procédés
UFR Sciences de la Terre
UFR de Mathématiques
UFR d'Informatique
UFR de Chimie Biochimie
UFR STAPS
Observatoire de Lyon
Institut des Sciences et des Techniques de
l'Ingénieur de Lyon
Département de 1^{er} cycle Sciences
IUT A
IUT B
Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur J.L. VIALLE
Directeur : M. le Professeur G. BOSQUET
Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Directeur : M. le Professeur A. BRIGUET
Directeur : M. le Professeur P. HANTZPERGUE
Directeur : M. le Professeur M. CHAMARIE
Directeur : M. le Professeur M. EGEA
Directeur : M. le Professeur J.P. SCHARFF
Directeur : M. P. THIRIET Maître de Conférences
Directeur : M. le Professeur R. BACON

Directeur : M. le Professeur J.P. PUAUX
Directeur : M. J.C. DUPLAN Maître de Conférences
Directeur : M. le Professeur M. ODIN
Directeur : M. le Professeur G. MAREST
Directeur : M. le Professeur J.C. AUGROS

Ce travail de thèse a été réalisé :

- au sein de Centre de Recherche et d'Applications en Traitement de l'Image et du Signal (CREATIS; UMR-CNRS 5515), Lyon
- en collaboration avec le Centre d'Exploration et Recherche Médicale par Emission de Positons (CERMEP), Lyon

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur Marc F. Janier, mon directeur de thèse. Je lui exprime mes remerciements pour sa confiance et ses idées. J'espère qu'il connaît ma gratitude.

Mes remerciements vont également au Professeur Didier Revel, pour son encouragement tout au long de ce travail.

J'ai eu le plaisir de travailler avec le Professeur Xavier André-Fouët. Qu'il soit assuré de mon estime et mon respect.

Merci au Dr. Pierre Croisille. Ses compétences dans le domaine de l'IRM nous ont beaucoup aidé.

Je tiens aussi à remercier sincèrement les membres du Jury qui ont bien voulu accepter de juger cette thèse.

Merci à Isabelle Merlet, Marlène Wiart et Jérôme Redouté pour leur lecture critique du manuscrit.

Merci au Dr. Benjamin Brossier, qui m'a beaucoup aidé et accompagné.

Une mention spéciale à Nicolas Costes, responsable du Département d'Informatique et Instrumentation du CERMEP, qui a sacrifié de nombreuses heures pour m'aider, aussi bien sur le plan scientifique que humain. Je suis fier de le compter parmi mes amis.

Je remercie également tous mes camarades du CERMEP, qui m'ont toujours accordé leur temps et leurs compétences pour mener à bien ce travail.

Je remercie enfin l'Université Nationale du Général San Martin (Argentine), l'Association Française contre les Myopathies et les Hospices Civils de Lyon qui ont mis à notre disposition les moyens financiers permettant de mener à bien ces travaux de recherche.

A Silvina, Juan David et Ana.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

<u>I. RAPPELS SUR LA VIABILITE MYOCARDIQUE</u>	8
<u>Objectifs</u>	13
<u>II. RAPPELS METHODOLOGIQUES</u>	14
<u>A. La perfusion, le metabolisme glucidique et la fonction contractile myocardique en imagerie fonctionnelle</u>	14
<u>B. Imagerie par Tomographie d'Emission de Positons</u>	17
<u>C. Imagerie par Résonance Magnétique</u>	20
<u>D. L'évaluation de la perfusion myocardique en TEP</u>	21
<u>E. L'évaluation du métabolisme glucidique en TEP</u>	23
<u>F. L'évaluation de la fonction contractile en IRM</u>	30

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

ARTICLE 1

<u>Mycardial perfusion and glucose uptake coupling in CAD patients</u>	34
<u>I. INTRODUCTION</u>	36
<u>II. MATERIALS AND METHODS</u>	37
<u>III. RESULTS</u>	41
<u>IV. DISCUSSION</u>	46
<u>V. CONCLUSION</u>	49
<u>VI. COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES</u>	50

ARTICLE 2

<u>Dobutamine-tagged MRI for inotropic reserve assessment in severe CAD: relationship with PET findings</u>	53
<u>I. INTRODUCTION</u>	55
<u>II. METHODS</u>	56
<u>III. RESULTS</u>	61
<u>IV. DISCUSSION</u>	66
<u>V. COMMENTAIRES</u>	71

ARTICLE 3

Intramyocardial functional outcome after revascularization and preoperative inotropic reserve and PET findings. A preliminary study in severe CAD.....73

<u>I. INTRODUCTION</u>	75
<u>II. METHODS</u>	76
<u>III. RESULTS</u>	81
<u>IV. DISCUSSION</u>	86

CONCLUSIONS GENERALES.....91

ANNEXE.....94

<u>I. L'EVALUATION DE LA PERFUSION MYOCARDIQUE EN IRM</u>	95
<u>II. L'ANALYSE FACTORIELLE DES SEQUENCES D'IMAGES DYNAMIQUES</u>	97
<u>OBJECTIFS DE L'ETUDE PRESENTEE EN ANNEXE</u>	101

ARTICLE 4

Factor Analysis of Medical Image Sequences (FAMIS) Improves Evaluation of First-Pass MR Imaging for Myocardial Perfusion 102

<u>I. INTRODUCTION</u>	104
<u>II. MATERIALS AND METHODS</u>	105
<u>III. RESULTS</u>	112
<u>IV. DISCUSSION</u>	115
<u>V. CONCLUSIONS</u>	118
<u>VI. COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES</u>	123

BIBLIOGRAPHIE 126

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : La viabilité myocardique par TEP.....	13
Figure 2 : Séquence dynamique d'images cardiaques petit-axe $H_2^{15}O$ -TEP	21
Figure 3 : Représentation du modèle monocompartimental.....	22
Figure 4 : Séquence dynamique d'images cardiaques ^{18}FDG -TEP.....	24
Figure 5 : Séquences cardiaques ^{18}FDG –TEP et fonctions tissulaires et d'entrée.....	25
Figure 6 : Examen TEP sous clamp hyperinsulinémique euglycémique	26
Figure 7 : Modèle à trois compartiments pour l'étude du métabolisme du glucose	28
Figure 8 : La méthode graphique de Patlak	29
Figure 9 : IRM avec marquage tissulaire.....	32
Figure 10 : Myocardial factor images computed with FAMIS.....	39
Figure 11 : Relation between regional perfusion and glucose uptake.....	42
Figure 12 : Distribution of regions according to their $\%H_2^{15}O$ or $\%^{18}FDG$	44
Figure 13 : Correlation between perfusion at rest and after dipyridamole.....	46
Figure 14 : Tagged-MRI short-axis images at the midventricular level	58
Figure 15 : Localizer view , tagged-MRI and PET images	59
Figure 16 : Circumferential shortening and values of perfusion and glucose uptake.....	62
Figure 17 : Circumferential shortening at baseline and after dobutamine	63
Figure 18 : Inotropic reserve at different levels of contractile performance at rest.....	64
Figure 19 : LVEF correlations	81
Figure 20 : Ecc changes after dobutamine and at follow-up	83
Figure 21 : Ecc under dobutamine vs. Ecc at follow-up	84
Figure 22 : Analyse factorielle appliquée à une séquence dynamique $H_2^{15}O$ -TEP	97
Figure 23 : Représentation trichrome des images factorielles cardiaques	99
Figure 24 : Perfusion régionale évaluée à partir des images factorielles du myocarde	100
Figure 25 : Trixel projection exhibiting the linear combination between right ventricle and tissue, and left ventricle and tissue	109
Figure 26 : A priori segmentation for LAD and RCA territories	111
Figure 27 : FAMIS results obtained from a single short axis first-pass MR acquisition at rest in a normal volunteer.....	112
Figure 28 Comparison of myocardial images computed with FAMIS, with corresponding images taken from the dynamic sequence and SPECT	113
Figure 29 :Sub-endocardial hypoperfusion as assessed by FAMIS analysis of MRI first-pass acquisitions	114
Figure 30 FAMIS post-processing of a multi-slice acquisition for myocardial perfusion	117
Figure 31 : Evaluation semiquantitative de la perfusion myocardique par IRM.....	125

INTRODUCTION

I. RAPPELS SUR LA VIABILITE MYOCARDIQUE

Une définition « opérationnelle » du vivant pourrait être *la capacité cellulaire à conserver un métabolisme minimal capable d'entretenir l'intégrité membranaire*. Dans la bibliographie biologique, les termes « viabilité » et « viable » font référence à la présence de cette capacité (définition de viabilité que nous appellerons classique) (Curtis, 2000). Or, une cellule est viable dans la mesure où elle est capable d'entretenir son intégrité membranaire et, par extension, un tissu ou un organe sont viables s'ils sont composés de cellules vivantes. La détection à échelle cellulaire de la viabilité est très complexe, mais la détection plus ou moins quantitative de la proportion de cellules vivantes –ou de cellules nécrosées- dans des territoires tissulaires est possible grâce à plusieurs méthodes (biochimiques, histologiques, calorimétriques ou d'imagerie). Ces méthodes pour mesurer la viabilité fournissent une valeur moyenne de cellules vivantes présentes dans une région prise comme échantillon. Cette moyenne régionale constitue, par elle-même, une limitation dont on peut partiellement s'affranchir en augmentant la résolution des méthodes employées pour la détermination de la viabilité.

L'évaluation de la viabilité classique devient prioritaire dans le cadre des études cardiologiques, puisque les myocardopathies ischémiques peuvent aboutir à une nécrose. Les méthodes d'imagerie, qui offrent des possibilités de repérage anatomique et de quantification, se sont tout naturellement imposées pour l'étude de la viabilité. Ainsi, la caractérisation de l'utilisation du glucose par le myocarde à partir des études avec ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}FDG) en Tomographie par Emission de Positons (TEP) peut, dans certains cas, fournir une mesure relative de la quantité de cellules vivantes dans une région (volume d'intérêt). L'étude en Tomographie d'émission monophotonique de la distribution tardive du thallium au repos est aussi capable de fournir une mesure de la viabilité, étant donné l'importance de l'intégrité membranaire sur la fixation du traceur. D'autres paramètres peuvent aussi fournir une appréciation plus ou moins indirecte de la viabilité myocardique, soit parce qu'ils sont une conséquence de la viabilité (consommation d'oxygène ou même la fonction contractile), soit parce que la présence de viabilité en dépend (telle que la perfusion).

Cette définition classique de viabilité myocardique faisant référence au vivant a été toutefois partiellement remplacée dans la bibliographie médicale des 20 dernières années, suite à la généralisation des méthodes de revascularisation et aux découvertes qui en ont découlé. Pendant longtemps, les dysfonctionnements contractiles du ventricule gauche secondaires à une myocardopathie ischémique ont été considérés comme irréversibles. Néanmoins, à partir des années 80, ce dogme a été totalement remis en cause. De nombreuses études cliniques ont démontré l'existence d'une amélioration de la fonction contractile soit spontanée, soit après angioplastie ou revascularisation chirurgicale, chez les patients porteurs d'une myocardopathie ischémique chronique ou atteints d'un infarctus aigu du myocarde. Il est actuellement bien admis que les anomalies de la fonction contractile du ventricule gauche suite à une

ischémie aiguë ou chronique sont en grande partie corrigées si la perfusion myocardique est restaurée. Cette capacité du myocarde à récupérer en totalité ou partiellement sa fonction contractile après une ischémie profonde et brève ou après levée d'une ischémie myocardique prolongée, a fait naître une autre conception de viabilité myocardique (définition clinique). En effet, selon S. H. Rahimtoola : *un territoire présentant une altération sévère de sa fonction contractile (akinesie ou dyskinésie) et une hypoperfusion au repos, est viable si la fonction s'améliore après revascularisation* (Rahimtoola, 1985). Par analogie avec le phénomène d'hibernation chez certains mammifères, ces territoires ont été appelés hibernants (« hibernating myocardium »), en faisant référence à leur capacité supposée d'adapter leur contraction (donc leur métabolisme énergétique) à des conditions d'hypoperfusion chronique. La récupération de la fonction contractile après revascularisation devient alors le critère essentiel pour constater la présence de viabilité, qui sera retenu par la suite par la plupart des études sur la viabilité. On constate que cette nouvelle définition a un sens profondément clinique et qu'elle repose, à la différence de la définition classique, sur la connaissance simultanée de plusieurs aspects : la contractilité (avant et après revascularisation) et la perfusion. On constate aussi que les territoires ainsi définis doivent être viables dans le sens classique (puisque l'amélioration de la contractilité après revascularisation est sans doute liée à la présence de cellules vivantes) mais que cette façon de concevoir la viabilité est plus restrictive : la présence de cellules vivantes n'étant pas suffisante à la viabilité.

Les procédures de revascularisation ont favorisé un essor considérable des études de la physiopathologie cardiaque d'origine ischémique lesquelles, à leur tour, ont contribué au développement de la cardiologie clinique. De façon schématique on peut considérer que ces études, dans lesquelles les méthodes d'imagerie ont d'ailleurs joué un rôle prépondérant, ont porté sur les « interrelations » entre la perfusion, le métabolisme et la contractilité cardiaque.

Des phénomènes découverts à partir de protocoles expérimentaux, comme la sidération (Heyndrickx, 1975) ou le préconditionnement (Murry, 1986), ont été mieux caractérisés et commencent à trouver leur place dans le cadre des maladies ischémiques (Kloner, 2001 ; Zaugg, 2003). L'hibernation, à l'origine définie à partir des observations cliniques, a pu être décrite dans toute sa complexité au niveau tissulaire, cellulaire et moléculaire (Vanoverschelde et Melin, 2001). A l'heure actuelle, on commence à comprendre que ces phénomènes aux mécanismes physiopathologiques bien différents peuvent coexister, se succéder, voir s'intriquer (Canty et Fallavollita, 2000). Notamment, il a été proposé que l'effondrement de la réserve coronaire, entraînant des épisodes d'ischémie et de sidération répétées (sidération chronique), est à l'origine de l'hibernation myocardique (Shivalkar, 1999; Vanoverschelde, 1993), ce qui remet en cause l'association, proposée par S. H. Rahimtoola (1997), entre réduction chronique de la perfusion et hibernation. Un article récent portant sur l'évaluation de la réserve inotrope par dobutamine-échographie chez des patients coronariens suggère que la réduction progressive de la réserve inotropique dans des

territoires sidérés, hibernants et nécrosés est liée au fait que ces trois entités représentent trois degrés d'altérations cellulaires d'un même phénomène commun (Schinkel, 2003).

Un autre domaine de recherche expérimentale qui s'est révélé fructueux a porté sur les relations (au repos et sous stress) entre le rétrécissement d'une artère coronaire et le frein hémodynamique opposé au passage du sang. En cas de sténose, la perfusion myocardique au repos ($\sim 1 \text{ ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$) est maintenue jusqu'à un degré de sténose relative de $\sim 85\text{-}90\%$. Ceci s'explique par le fait que la résistance au repos et à l'état normal est très élevée. Ainsi, la résistance engendrée par une sténose n'aura des répercussions hémodynamiques que lorsqu'elle égalera la résistance capillaire normale de repos (un degré de sténose de l'ordre de $65\text{-}75\%$). Au delà et jusqu'à 85% de sténose, l'ouverture des sphincters précapillaires provoque la chute de la résistance capillaire et permet de maintenir la perfusion de repos constante. Au dessus de $85\text{-}90\%$ de rétrécissement une adaptation par vasodilatation est insuffisante et la perfusion chute. Il en est autrement à l'effort. En effet, sous des conditions de stress (par exemple après administration de vasodilatateurs ou agonistes bêta-adrénergiques), où la perfusion augmente de 3-4 fois ($4 \text{ ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$), la chute de la perfusion myocardique se produit au delà de 50% de rétrécissement (Gould, 1991; Gould et Lipscomb, 1974). Cette chute peut produire un épisode ischémique. Quelques auteurs ont essayé de mettre en évidence, chez des patients coronariens, les relations expérimentales trouvées entre le degré de sténose et la perfusion (Di Carli, 1995; Uren, 1994). Ces démarches, en utilisant des méthodes d'imagerie (artériographie quantitative et TEP), ont montré l'existence d'une relation inverse (avec une dispersion assez importante) entre le degré de sténose et la perfusion myocardique après vasodilatation, mais les résultats obtenues sur la relation entre le degré de sténose et la perfusion au repos sont contradictoires (Di Carli, 1995; Uren, 1994).

La cardiologie clinique a fait appel aux connaissances physiopathologiques du myocarde ischémique pour déceler la présence de viabilité myocardique, donnant lieu à l'apparition d'un nouveau domaine, celui de la prédiction des effets induits par les procédures de revascularisation. En particulier, la prédiction de la viabilité myocardique a fait appel aux connaissances sur l'hibernation et sur la relation entre le degré de sténose et ses répercussions hémodynamiques.

Certains auteurs ont observé que le myocarde hibernant était capable d'une consommation élevée du glucose associée à une expression accrue des transporteurs du glucose (Marshall, 1983 ; Ramasamy, 2001). Cette consommation peut se détecter en TEP grâce à la présence de territoires « mismatch », où la captation relative du glucose est supérieure à la perfusion (Figure 1). Or, le seul repérage des territoires « mismatch » à lui seul suffirait à déterminer la présence de viabilité. Cette technique de dépistage a débouché sur une conception de la viabilité définie comme *la présence de cellules présentant un métabolisme cellulaire augmenté par rapport à la perfusion de repos* (définition métabolique de la viabilité). Bien que les études aient montré que ces territoires « mismatch » sont, pour la plupart, dysfonctionnels au repos et capables d'une récupération fonctionnelle après revascularisation, cette

définition s'affranchit de la contractilité et se restreint à une caractérisation pratique du métabolisme cellulaire. Chez l'homme, cette définition est indissociable de la TEP (Figure 1) et, par conséquent, est dépendante des limitations liées à cette modalité, notamment en termes de résolution spatiale.

La connaissance des relations entre le degré de sténose et ses répercussions hémodynamiques a montré les insuffisances d'un abord purement anatomique de la circulation coronaire, comme le réalise la coronarographie. Il est en effet certain que la coronarographie localise la sténose et permet de quantifier la réduction de calibre du vaisseau, mais elle ne fournit que de manière plus incertaine les conséquences hémodynamiques de cette sténose. Ainsi, par exemple, une sténose de gravité croissante peut rester longtemps masquée au repos, et le territoire nourri par cette artère rétrécie peut rester asymptomatique (Itti et Andre-Fouet, 2001). Ces territoires, par contre, peuvent être démasqués sous stress. Ainsi est né le concept de « territoires à risque », c'est à dire, des territoires myocardiques nourris par une artère rétrécie et qui souffrent, soit en permanence soit de façon épisodique, d'atteintes ischémiques. En clinique, la mise en évidence des territoires à risque s'avère essentielle. Elle peut se faire par l'image du déficit de perfusion (au repos ou sous stress), qui permet la visualisation directe du trouble de perfusion moyennant le marquage du muscle par un traceur ou un produit de contraste. Une autre approche consiste, grâce à l'étude au repos et sous stress de la contractilité cardiaque, à mettre en évidence une anomalie fonctionnelle qui résulte d'un déficit de perfusion. En effet, une réponse inotropique normale à la stimulation bêta-adrénergique, par exemple, est associée à la capacité du territoire concerné à majorer sa perfusion pour faire face aux besoins énergétiques imposés par l'augmentation de la contractilité. Cette approche « fonctionnelle », réalisée normalement sous dobutamine, a pris un élan considérable ces dernières années, vraisemblablement grâce à l'utilisation croissante de l'échocardiographie et de l'IRM pour la mesure de la fonction contractile (Cigarroa, 1993 ; Meluzin, 1995). Une nouvelle conception de la viabilité est alors apparue : elle est *assimilée à la présence et caractéristiques, dans un territoire dysfonctionnel, d'une réserve contractile mise en évidence suite à une stimulation inotropique* (définition fonctionnelle de la viabilité). Les territoires ainsi définis comme viables sont censés améliorer la fonction contractile après revascularisation, ce qui à nouveau constitue un critère essentiel de viabilité.

Il apparaît donc qu'à l'heure actuelle coexistent quatre façons de concevoir la viabilité myocardique. Elles diffèrent en fonction du rôle attribué au métabolisme, à la perfusion et à la fonction contractile. Du fait des limitations techniques inhérentes à la mesure de ces paramètres et de la complexité de la physiopathologie cardiaque ischémique, il nous semble important de souligner les points suivants:

Le métabolisme,

- a) Du point de vue clinique, se pose encore la question de savoir si l'amélioration de la perfusion dans des îlots de cellules présentant une captation normale ou accrue de glucose entraîne des

bénéfices nets pour le patient dans l'éventualité où ces cellules ne suffisent pas à majorer la fonction contractile.

- b) Les mécanismes cellulaires responsables d'une réponse inotropique positive à la stimulation bêta-adrénergique (ou d'une amélioration de la fonction contractile après revascularisation) peuvent nécessiter un degré d'intégrité cellulaire plus profond que celui impliqué dans la captation du thallium ou du ^{18}F FDG.

La perfusion,

- a) L'évaluation de la perfusion « normale » en TEP chez des sujets sains a montré une large gamme de valeurs allant de $1.02 \pm 0.26 \text{ ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$ à $0.68 \pm 0.16 \text{ ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (Heusch et Schulz, 2001). De ce fait la caractérisation des territoires comme « normoperfusés » ou « hypoperfusés » reste controversée.
- b) Un nombre croissant de travaux met en avant les avantages d'une restauration de la perfusion en l'absence d'améliorations fonctionnelles (« open artery theory ») (White et Braunwald, 1998). Ainsi, dans les territoires infarctés, la reperfusion semble réduire la probabilité de dilatation ventriculaire, améliorer la compliance diastolique et stabiliser l'activité électrique du cœur.

La fonction contractile,

- a) Les limitations inhérentes à l'amélioration de la fonction contractile après revascularisation prise comme « gold standard » de la viabilité myocardique, quelle que soit la définition de celle-ci, sont discutées. Ces limitations sont en rapport, par exemple, avec les avantages de la reperfusion indépendantes de l'amélioration fonctionnelle, citées ci-dessus.
- b) Lorsque l'on confirme la viabilité myocardique par une amélioration de la fonction contractile après revascularisation, il est nécessaire d'imposer des critères fonctionnels qui témoignent de cette amélioration. Ces critères sont dépendants de la technique utilisée pour mesurer la fonction contractile et des critères du chercheur. Il en va de même pour l'évaluation de la réserve contractile ou pour la mise en évidence de territoires dysfonctionnels au repos. De ce fait, les modalités d'inclusion peuvent varier largement d'une étude à l'autre selon les seuils fonctionnels considérés, ce qui rend difficiles les comparaisons entre différentes études.
- c) La fonction contractile régionale est souvent altérée par la présence de territoires voisins dysfonctionnels. Cet effet, appelé « tethering effect » (Homans, 1985), peut même entraver la réponse contractile à la stimulation bêta-adrénergique dans des territoires normoperfusés à fonction contractile normale (Skopicki, 1996). Le « tethering effect », dont l'importance a été démontrée dans des conditions expérimentales, peut par conséquent induire une discordance

entre la fonction contractile et la perfusion (perfusion normale avec fonction abaissée) à caractère physiopathologique bien différent de celui de la sidération. Il peut par conséquent pousser à une réponse anormale à la stimulation inotropique qui n'est pas strictement associée à la capacité régionale de faire face à la montée de la demande énergétique.

En somme, les critères imposés pour les différentes définitions de la viabilité myocardique suggèrent que ces définitions servent à signaler territoires myocardiques à caractéristiques physiopathologiques différentes.

Objectifs

Les travaux faisant partie de cette thèse concernent l'étude des couplages entre la perfusion, le métabolisme glucidique et la fonction contractile dans l'ischémie myocardique. Nous avons évalué ces paramètres au repos et sous stimulation pharmacologique, dans le but de contribuer à la connaissance des rapports entre les différentes façons de concevoir la viabilité myocardique.

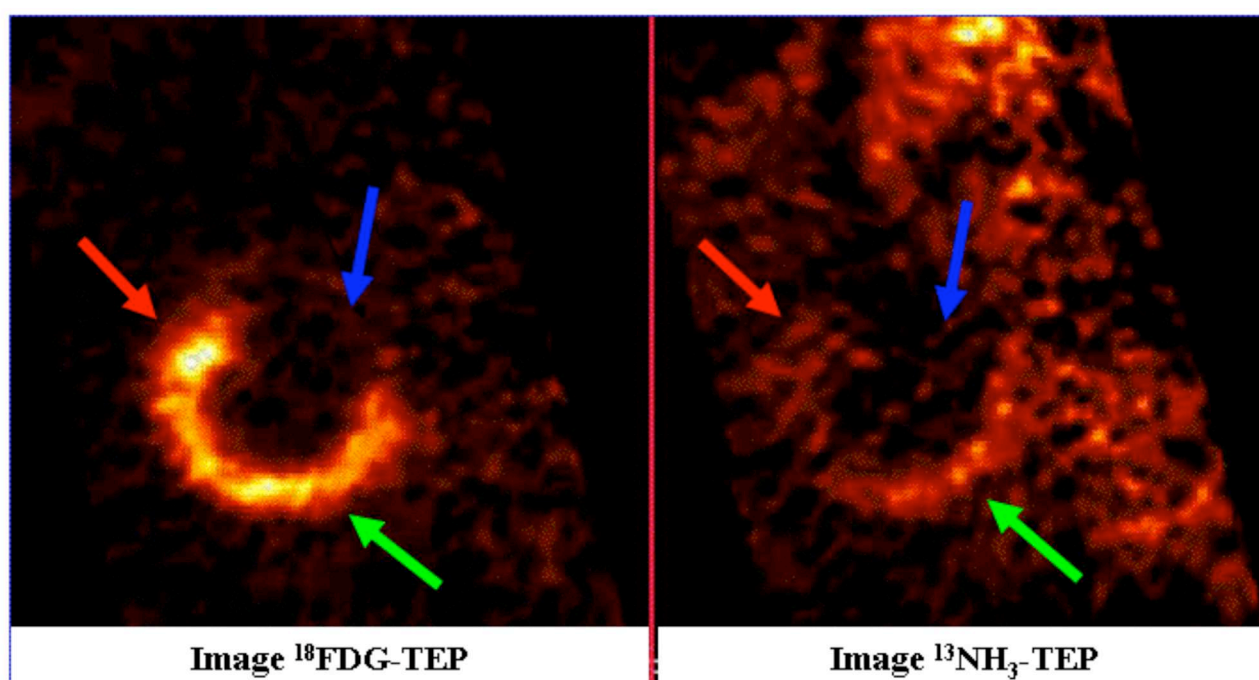


Figure 1. La viabilité myocardique par TEP. L'évaluation simultanée de la captation du glucose (image ^{18}FDG -TEP) et de la perfusion (image $^{13}\text{NH}_3$ -TEP) permet la détection de régions « mismatch » (flèche rouge) où la captation relative du glucose est supérieure à la perfusion relative. Ces régions « mismatch » sont considérées indicatrices de l'hibernation myocardique et sont censées être dysfonctionnelles au repos et améliorer leur fonction contractile après revascularisation. Les régions qui présentent une diminution sévère de la captation du glucose et de la perfusion (flèche bleue) indiquent les territoires infarctés (nécrose). La flèche verte indique des territoires normaux ou avec un défaut modéré et concordant (« match viable ») de la captation du glucose et de la perfusion.

II. RAPPELS METHODOLOGIQUES

Ce travail est basé sur l'étude de la perfusion, le métabolisme glucidique et la fonction contractile myocardique. Nous décrirons brièvement les techniques d'imagerie capables d'appréhender ces trois paramètres. Ensuite, nous évoquerons les principes fondamentaux de la TEP et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les deux techniques de référence employées dans cette étude, et nous finirons par décrire les méthodes employées pour le calcul de la perfusion et le métabolisme glucidique (en TEP) et l'évaluation de la fonction contractile (en IRM). L'étude de la perfusion en IRM et l'utilisation de l'analyse factorielle pour les séquences d'images dynamiques seront rappelées dans l'Annexe.

A. La perfusion, le métabolisme glucidique et la fonction contractile myocardique en imagerie fonctionnelle

1. L'étude de la perfusion myocardique

La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) repose sur l'utilisation d'un radiotraceur émetteur de photons γ (Tsui, 2000). Elle permet d'obtenir des données tridimensionnelles par l'acquisition d'une série de projections grâce à la rotation du détecteur de la gamma camera autour du patient. La TEMP permet une étude régionale, non invasive et semi-quantitative de la perfusion myocardique (Schaefer, 2003). Son utilisation est très répandue en routine clinique, mais sa résolution spatiale est modérée (~ 10 mm) et la correction du phénomène d'atténuation photonique peu fiable, ce qui entrave encore la quantification de la perfusion.

L'échocardiographie est basée sur les propriétés de réflexion et de réfraction de l'onde ultrasonore en fonction de l'impédance acoustique des tissus (Mottley, 2000). L'estimation de la perfusion myocardique en échographie de contraste repose sur l'utilisation des agents de contraste à microparticules gazeuses (Ferrara, 2000). Ces particules sont intravasculaires et l'étude de leur taux de transit à travers le tissu myocardique permet de calculer le flux sanguin. L'estimation du temps de transit, effectuée grâce à des modèles mathématiques, est affectée par le phénomène de saturation du système d'imagerie et par la sensibilité du système d'acquisition. Ce domaine de l'échocardiographie de contraste est en pleine évolution, mais la quantification de la concentration de l'agent de contraste (nécessaire pour la quantification de la perfusion) reste encore entravée du fait de nombreuses non linéarités du signal échographique.

Le scanner à électrons (« electron beam computed tomography ») est une nouvelle technique dérivée du scanner qui permet, par le biais d'un temps d'acquisition ultra-rapide (de l'ordre de la milliseconde), d'étudier les variations de densité liées au passage d'un agent de contraste dans un organe (Cunningham, 2000). Chez des chiens, il a été possible d'approcher des mesures régionales de perfusion myocardique qui sont corrélées avec les mesures de perfusion obtenues avec microsphères radioactives (la méthode de référence pour la mesure de la perfusion)(Bell, 1999). Cette méthode reste encore peu connue et le faible nombre d'appareils disponibles limite encore l'intérêt de son utilisation pour des études de perfusion.

L'IRM permet une mesure régionale de paramètres liés au niveau de perfusion myocardique (Doyle et Biederman, 2003; Vallee, 1997a) mais elle ne permet pas, à l'heure actuelle, sa quantification absolue (voir Annexe). Son intérêt potentiel réside dans la possibilité de coupler simultanément des mesures de perfusion et de la fonction contractile régionale en offrant un bon compromis de résolution spatiale (de l'ordre du mm) et temporelle (allant jusqu'à 10 ms).

La TEP fournit une mesure régionale et absolue de la perfusion myocardique (Bergmann, 1989 ; Herrero, 1990) et elle est considérée comme une technique de référence. Sa résolution spatiale est limitée (4-10 mm) et son utilisation est contrainte par son coût. En revanche sa sensibilité (nombre de désintégrations détectées rapportées à la dose de radioactivité injectée) est supérieure d'un ordre de magnitude par rapport aux techniques scintigraphiques. Son intérêt pour l'étude de la perfusion sera discuté ultérieurement.

2. L'étude du métabolisme glucidique

En spectrométrie-IRM il est possible de caractériser les molécules produites au cours d'une réaction biochimique, et donc de mesurer le fonctionnement en continu de l'ensemble des voies métaboliques impliquées dans le métabolisme glucidique (Hu, 2000). Les différentes molécules sont identifiées et quantifiées selon la position et l'intensité d'un pic représentatif du spectre. L'examen est potentiellement réalisable sur tous les systèmes IRM à haut champ (1.5 teslas), mais une limite importante tient à la sensibilité relativement faible de cette technique qui n'est pas encore suffisamment répandue en clinique.

En TEP, il est possible de mesurer la captation du glucose par le myocarde en injectant un analogue du glucose, le déoxyglucose marqué au fluor ou ^{18}FDG . La sensibilité de la mesure TEP est très importante, mais il est impossible de faire la part de la radioactivité revenant à telle ou telle molécule au sein d'une région tissulaire. L'aide d'un modèle mathématique sera nécessaire pour quantifier les paramètres caractérisant la voie métabolique (Janier, 1998).

Ces deux techniques, la spectrométrie-IRM et la TEP, représentent les seuls outils disponibles aujourd'hui pour évaluer le métabolisme glucidique in-vivo, et seul la TEP est utilisée de façon intensive en clinique. Son intérêt pour l'étude du métabolisme glucidique sera discuté plus en détail ultérieurement.

3. L'étude de la fonction contractile

L'angiocardigraphie contrastée nécessite l'utilisation d'un système à rayons X et d'un ensemble tube-détecteur qui permette l'obtention de projections des cavités cardiaques. Une injection d'un agent de contraste iodé intra-cavitaire est réalisée à l'aide d'un cathéter et l'enregistrement des images permet le suivi de l'injection (Lysel, 2000). Même si l'utilisation de facteurs de correction permet de limiter leur importance, l'angiographie souffre d'une imprécision des mesures non négligeable (Dodge et Sheehan, 1986). En outre, cette technique ne permet pas l'appréciation directe du myocarde et de ses limites externes épicaudiques.

Les méthodes isotopiques regroupent plusieurs techniques dont le point commun est l'utilisation de traceurs radioactifs spécifiques pour mettre en évidence des processus biochimiques ou fonctionnels. La fonction contractile en médecine nucléaire est habituellement réalisée grâce à l'angiocardigraphie radio-isotopique ou gamma-angiocardigraphie. Elle permet l'obtention d'images de répartition d'un traceur radioactif (technétium-99m) injecté par voie intraveineuse. Une gamma-caméra permet d'enregistrer des images en projection des cavités cardiaques synchronisées à l'ECG (Tsui, 2000). Les techniques d'imagerie en projection du ventricule gauche (angiographie de contraste et isotopique) sont bien adaptées à l'étude de la fonction globale. Par contre, elles sont peu adaptées à l'étude de la morphologie régionale du ventricule en raison des superpositions et phénomènes de « sommation ».

En échocardiographie, l'étude des déplacements des parois myocardiques peut se réaliser avec une fréquence d'échantillonnage excellente (de l'ordre de $1/10^3 \text{ s}^{-1}$). Par contre, l'échocardiographie a des problèmes inhérents au mode de réflexion et de réfraction des ultrasons et, en conséquence, la résolution n'est pas optimale (Levine, 1986). En outre, l'évaluation de la fonction contractile s'avère opérateur-dépendante.

La tomodesitométrique conventionnelle n'est pas adaptée à l'étude de la fonction ventriculaire, compte tenu du temps d'acquisition d'une image ($\geq 1\text{s}$). Néanmoins, le scanner a bénéficié ces derniers temps d'évolutions majeures, tel l'acquisition hélicoïdale et l'acquisition multi coupes ou multibarrettes qui ont amélioré les résolutions spatiale et temporelle et diminué la durée d'acquisition (Cunningham, 2000). Ces avancées permettent l'étude de la fonction cardiaque, moyennant l'injection d'un agent de contraste, avec une résolution spatiale de l'ordre de 1.5 mm.

L'IRM apparaît comme la technique d'imagerie non invasive de référence pour les études de la fonction contractile. A l'heure actuelle, l'IRM avec marquage tissulaire (ou de « tatouage ») (Zerhouni, 1988) constitue la seule méthode qui permet d'obtenir des index objectifs et quantifiables de la fonction contractile intramyocardiaque régionale. Son intérêt pour l'étude de la fonction contractile sera discuté ultérieurement.

B. Imagerie par Tomographie d'Emission de Positons

La tomographie par émission de positons est une technique complexe dont la description complète et approfondie sort du cadre de ce travail. Cependant, nous envisagerons les bases et les principales propriétés de la TEP, pour une meilleure compréhension de nos travaux. Pour de plus amples informations, le lecteur peut se référer à plusieurs ouvrages généraux (Defrise et Trebassen, 2002; Phelps, 1986).

1. Principes de base de la technique

Les isotopes émetteurs de positons sont dans un état instable car leur noyau possède un excès de protons. Pour réduire cet excès et retrouver un état d'équilibre, le noyau peut accepter un électron des couches orbitales voisines (capture électronique), ou se débarrasser d'une charge positive en transformant un de ses protons en neutron. Cette transformation implique l'évacuation de la charge du proton, sous forme d'un positon :

$$p \rightarrow n + \beta^+ + \nu$$

où p = proton, n = neutron, β^+ = positon et ν = neutrino

Lorsqu'un positon est libéré par un atome radioactif, il se déplace dans la matière environnante, et très rapidement, après un parcours de quelques centaines de microns, le positon émis interagit avec un électron de cette matière. Lors de cette collision, les masses de ces deux particules s'annihilent et leur énergie est convertie en radiations électromagnétiques, à savoir deux rayonnements gamma de 511 KeV. Ces deux photons gamma très énergétiques sont émis simultanément presque à 180° l'un de l'autre, donc dans des directions diamétralement opposées.

La détection externe du noyau émetteur de positons est basée sur les caractéristiques fondamentales des deux rayons gamma résultant de l'émission des positons: ils sont créés simultanément, ils sont émis à 180° l'un de l'autre et ils possèdent la même énergie.

La caméra TEP est constituée de multiples détecteurs (10000 à 20000 sur les appareils les plus récents) disposés en anneaux entourant le sujet étudié et reliés électroniquement à un ordinateur permettant le traitement des données. Ces détecteurs sont des cristaux qui émettent un

rayonnement fluorescent lorsqu'ils sont excités par des radiations ionisantes, et sont couplés à un photomultiplicateur qui convertit chaque scintillation en impulsions électriques.

Le phénomène de coïncidence correspond à la détection, par 2 détecteurs opposés, des 2 photons émis à 180° après chaque annihilation, au sein d'une brève fenêtre de temps (coïncidence vraie). Ce phénomène permet de localiser l'annihilation sur la droite joignant les 2 détecteurs. Les données collectées par l'ensemble des cristaux permettent de localiser la distribution de la radioactivité en 3 dimensions après rétroprojection filtrée et correction de la décroissance radioactive.

Les images obtenues (images d'émission) sont constituées de pixels représentant un volume (voxel) directement lié à la taille des détecteurs. La valeur attribuée à chaque pixel est fonction de la radioactivité tissulaire au sein du volume représenté par le voxel. La réalisation d'images à différents temps d'échantillonnage fournit des données volumétriques dynamiques reflétant l'évolution de la radioactivité au cours du temps au sein du champ de vue de la caméra. La TEP apporte ainsi des informations sur la distribution spatiale et temporelle du traceur.

Il faut remarquer l'existence de plusieurs facteurs entravant les mesures TEP. Ainsi, une quantification correcte en TEP nécessite l'apport d'outils méthodologiques capables de corriger de l'atténuation photonique (absorption d'une fraction du rayonnement émis par les annihilations dans les tissus du sujet étudié), le rayonnement diffusé (un photon gamma est dévié de sa trajectoire initiale par interaction avec la matière et aboutit sur un détecteur qui ne se trouvait pas sur sa trajectoire initiale), les coïncidences aléatoires (deux photons issus d'annihilations différentes arrivent par hasard en même temps sur des détecteurs opposés) ou l'effet de volume partiel (survenant lors de la mesure de radioactivité sur des structures dont la taille est inférieure à la limite de résolution spatiale de la caméra TEP).

2. Traceurs utilisés en TEP

Les émetteurs de positons utilisés en TEP constituent souvent les éléments de base de la matière vivante. Ils sont facilement incorporables à des molécules et ne modifient pas ou peu leur conformation spatiale et leurs propriétés biologiques ou pharmacologiques originales. Une liste, non exhaustive, des isotopes émetteurs de positons et des composés les plus courants pour les études cardiologiques, est donnée dans la table 1.

<i>Isotope</i>	<i>Demi-vie (min)</i>	<i>Energie Moyenne du β^+ (MeV)</i>	<i>Parcours moyen du β^+ (mm)</i>	<i>Molécule</i>	<i>Paramètre étudié par la TEP</i>
^{18}F	110	0,25	0,35	^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}FDG)	Captation de glucose
				^{18}F -fluoromisonidazole	Hypoxie
^{11}C	20	0,39	0,56	^{11}C -acetate	Perfusion/Consommation d'oxygène
				^{11}C -palmitate	Métabolisme des acides gras
				^{11}C -norepinephrine (^{11}C -NE)	Innervation sympathique (récepteurs beta-adrenergiques)
				^{11}C -hydroxyéphédrine (^{11}C -HED)	Innervation sympathique (recaptation présynaptique de NE)
				^{11}C -methylquiniclidinyl benzilate (mQNB)	Innervation parasymphatique (récepteurs muscariniques)
^{13}N	10	0,49	0,72	^{13}N -ammoniaque ($^{13}\text{NH}_3$)	Perfusion
^{15}O	2	0,73	1,1	^{15}O -eau (H_2^{15}O)	Perfusion
				^{15}O -monoxyde de carbone (C^{15}O)	Volume vasculaire
^{82}Rb	0,75	1,52	2,4	$^{82}\text{Rb}^+$	Perfusion

Table 1. Liste des isotopes émetteurs de positons β^+ et des composés courants pour les études cardiologiques par TEP. Le parcours moyen avant annihilation (pris dans l'eau) influence la qualité (la résolution) de l'image. La demi-vie courte des isotopes entraîne la nécessité de disposer d'un cyclotron pour leur production à proximité et le développement des méthodes de radiosynthèse rapides.

Il est important de signaler que : a) Ces isotopes ont des demi-vies courtes. Cette propriété est intéressante car il en résulte une irradiation moindre pour le patient. De plus, la demi-vie courte des isotopes permet de répéter l'administration de l'isotope, même dans des délais rapprochés puisque le bruit de fond lié à la radioactivité d'une étude précédente décroît rapidement. b) Le marquage des molécules par des isotopes émetteurs de positons peut souvent se faire à des activités spécifiques élevées, permettant ainsi l'administration de petites quantités de molécules (doses traceuses).

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser particulièrement au ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}FDG), une molécule traceuse de la consommation de glucose et à l'eau marquée à l'oxygène 15 (H_2^{15}O), employée pour étudier la perfusion.

C. Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM permet d'obtenir des images tridimensionnelles anatomiques et des séquences temporelles d'images sur plusieurs coupes d'orientation quelconque. Elle repose sur la caractérisation magnétique de certains atomes (principalement ceux de l'hydrogène) qui, étant animés d'un mouvement de rotation sur eux-mêmes (spin), se comportent comme des aimants. Immérgés dans un champ magnétique de l'ordre du Tesla, les protons s'organisent par rapport à la direction de ce champ magnétique (Briguet et Revel, 2002). Des impulsions électromagnétiques appropriées modifient leur équilibre et les font entrer en résonance. Lorsque ces impulsions cessent, les protons retournent à leur état d'équilibre en restituant l'énergie reçue sous la forme d'un signal radiofréquence : c'est le phénomène de *relaxation*. Sa durée est importante à considérer car c'est ce paramètre qui détermine partiellement l'image. En fait, l'analyse sélective de ce signal et la connaissance de la direction d'application des impulsions permettent d'obtenir les images. A la différence de la radiologie conventionnelle, où l'intensité des images sur les structures étudiées est proportionnelle à l'intensité des rayons X que les tissus traversés ont laissé passer, en résonance magnétique une structure quelconque présente une intensité d'image différente suivant les paramètres choisis pour son étude. Mais ces différences peuvent être faibles, notamment entre deux tissus du même organe (par exemple normal ou hypoperfusé). Pour augmenter les différences de signal entre des régions différentes on peut, en introduisant une substance au sein d'une de ces structures, modifier les temps de relaxation des protons de ce tissu et augmenter le contraste (Briguet et Revel, 2002). C'est le principe d'utilisation d'un agent de contraste en IRM.

A l'heure actuelle, les progrès constants en matière d'instrumentation, de séquences d'acquisition et d'agents de contraste, permettent d'obtenir des images IRM de haute résolution spatiale, d'une bonne résolution temporelle et capables de distinguer différents tissus. En cardiologie, ces caractéristiques ont permis le passage de l'étude de l'anatomie cardiaque à des études sophistiquées de la contractilité et fonctionnelles, telle celle de la perfusion. Tandis que les études IRM de la morphologie descriptive du cœur ainsi que de la perfusion essayent de s'affranchir du mouvement du cœur pour une meilleure précision des mesures, pour l'étude de la fonction contractile on se tourne, au contraire, vers des méthodes qui exploitent et mettent en évidence le mouvement du cœur.

D. L'évaluation de la perfusion myocardique en TEP

La TEP fournit une mesure régionale et absolue de la perfusion. Les traceurs extractibles, tel l'ammoniaque marqué à l'azote 13 ($^{13}\text{NH}_3$), sont largement utilisés pour l'estimation qualitative de la perfusion myocardique régionale grâce à la bonne qualité des images obtenues qui permet de visualiser les défauts de perfusion. Par contre, la modélisation compartimentale avec ces traceurs doit tenir compte du métabolisme cellulaire agissant sur les mêmes comme préalable à une correcte quantification de la perfusion. A leur tour, les traceurs diffusibles tel que l' H_2^{15}O , présentent un certain nombre de caractéristiques souhaitables pour la quantification de la perfusion : la cinétique dans le myocarde est reliée simplement à la perfusion, sa fraction d'extraction au premier passage est proche de 1 et l'estimation de la perfusion repose sur un modèle monocompartmental simple. En plus, la demi-vie radioactive courte de l'oxygène-15 (Table 1) permet d'effectuer des acquisitions TEP rapides, répétées si nécessaire, et entraînant une exposition modérée du patient aux radiations. En revanche, le caractère diffusible de l'eau et le parcours moyen élevé du β^+ de l'oxygène-15 avant annihilation contribuent à une qualité médiocre des images (Figure 2). De ce fait, le post-traitement des images pour leur emploi en clinique devient incontournable.

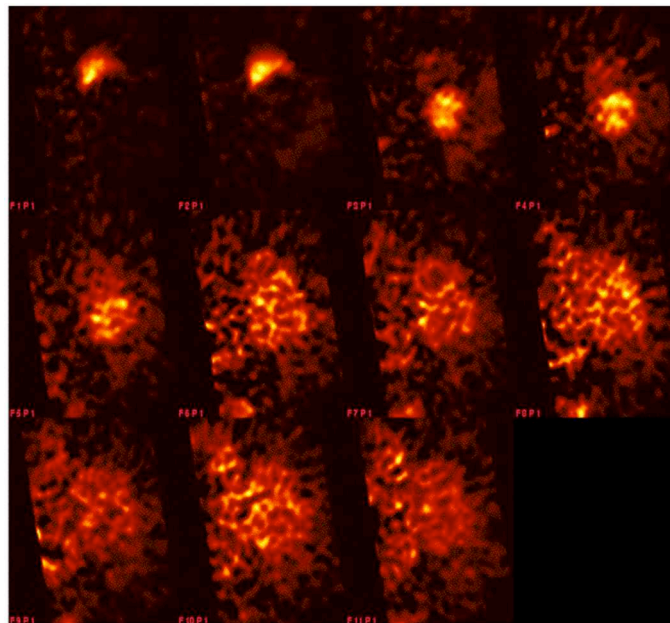


Figure 2. Séquence dynamique d'images cardiaques petit-axe H_2^{15}O -TEP. La séquence, prise sur 2 minutes, montre l'arrivée rapide du traceur dans le ventricule droit (frames F1 et F2), puis l'activité est trouvée dans le ventricule gauche (F3,4,5) et finalement dans les tissus. On peut visualiser l'aorte durant la sortie du traceur du ventricule gauche (F6,7,8, en bas et à gauche). L'activité montante observée dans la F8 correspond au deuxième passage du traceur. On note que la qualité des images est médiocre, ce qui rend difficile la délimitation du myocarde.

1. Modèle monocompartimental pour la quantification de la perfusion avec $H_2^{15}O$ -PET

La quantification absolue de la perfusion myocardique à partir d'un modèle monocompartimental simple (Figure 3) nécessite de connaître la courbe d'activité artérielle (obtenue dans une région d'intérêt placée au sein du ventricule gauche, par exemple) et la courbe d'activité tissulaire (à partir des régions placées dans la paroi myocardique). L'équation opérationnelle dérivée du modèle relie l'activité tissulaire $C_{tis}(t)$ à un temps t à la perfusion myocardique F dans un volume tissulaire V , à l'activité artérielle $Ca(t)$ et à un coefficient de partition λ qui décrit la répartition du traceur à l'équilibre entre secteur artériel et secteur tissulaire :

$$C_{tis}(t) = \frac{F}{V} \cdot Ca(t) * \exp\left(\frac{-F \cdot t}{V \cdot \lambda}\right) \quad (I)$$

* = produit de convolution

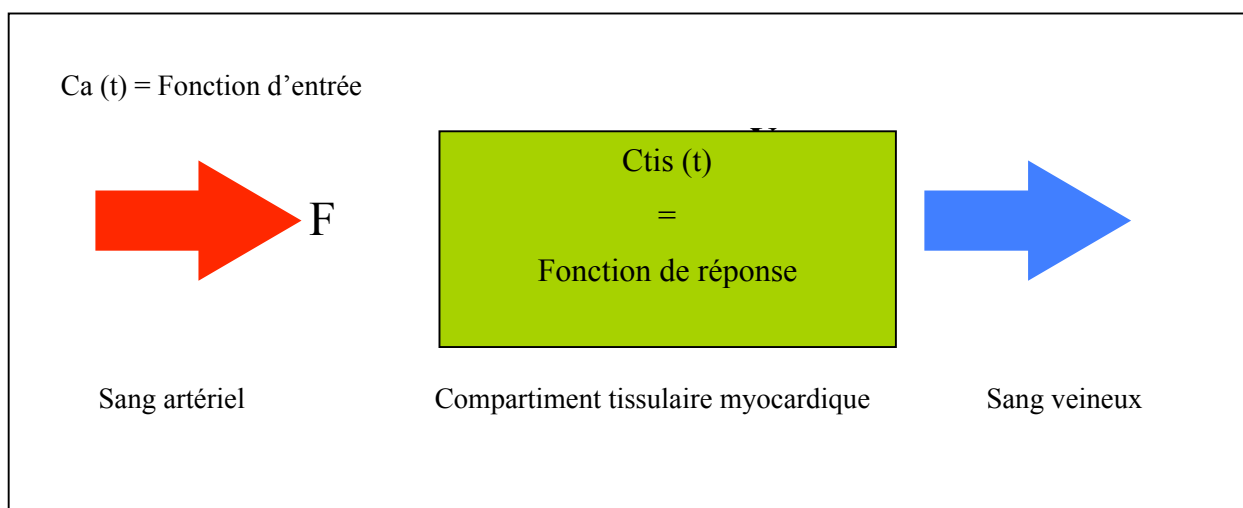


Figure 3. Représentation du modèle monocompartimental. $Ca(t)$ = concentration artérielle du traceur en fonction du temps; $C_{tis}(t)$ = concentration tissulaire du traceur en fonction du temps; F = perfusion myocardique; V = volume de distribution du traceur dans le myocarde; λ = coefficient de partition du traceur dans le myocarde.

La formule (I) permet d'estimer la perfusion régionale myocardique puisqu'on connaît les concentrations du traceur dans le tissu et dans le sang artériel, ainsi que le coefficient $\lambda = 0,92$ pour le myocarde. Néanmoins, une évaluation plus précise de la perfusion myocardique doit tenir compte des erreurs introduites par l'effet de volume partiel et l'effet de spillover. Pour corriger de ces effets, l'introduction de deux facteurs (F_{mm} et F_{bm}) dans l'équation (I) a été proposée :

$$C_{tis}(t) = Fmm \left[\frac{F}{V} \cdot Ca(t) * \exp\left(\frac{-Ft}{V\lambda}\right) \right] + Fbm \cdot Ca(t) \quad (II)$$

où Fmm corrige pour l'effet de volume partiel sur le tissu et Fbm corrige pour le spillover. L'utilisation de l'équation (II) pour le calcul de la perfusion myocardique régionale par TEP a été validée chez le chien normal (Tripp, 1977) et chez l'homme sur une large gamme de valeurs de perfusion (Bergmann, 1989).

L'utilisation du modèle monocompartimental et des équations dérivées pour quantifier la perfusion myocardique, bien que pertinente, reste toujours d'application très ardue. Le dessin de régions d'intérêt pour le calcul de la perfusion régionale sur l'ensemble des territoires myocardiques est très laborieux. En outre, étant donnée la qualité médiocre des images de perfusion à l'eau, le placement de ces régions d'intérêt risque d'entraîner des erreurs, notamment dans des territoires hypoperfusés ou nécrosés. D'après notre expérience, une autre limitation est liée à la variabilité des résultats induite par le placement de la région d'intérêt donnant l'activité artérielle (Ca(t), fonction d'entrée). En fait, dans le cadre des travaux réalisés dans notre laboratoire, il s'est avéré nécessaire de disposer d'un outil de traitement des séquences d'images H₂¹⁵O-PET capable de fournir des images « lisibles » (moyennant une segmentation) et contenant de l'information sur la perfusion myocardique.

E. L'évaluation du métabolisme glucidique en TEP

Le métabolisme cellulaire du glucose est mesuré par TEP en injectant un analogue du glucose, le déoxyglucose marqué au fluor ou ¹⁸FDG. Le déoxyglucose diffère du glucose uniquement par le remplacement d'un groupe hydroxyle (en C2) par un atome d'hydrogène, celui qui est remplacé par le ¹⁸F pour former le ¹⁸FDG. Le déoxyglucose emprunte le même transporteur membranaire que le glucose. Comme lui, il est phosphorylé à ¹⁸FDG-6-P par les enzymes hexokinases, mais n'est pas métabolisé plus avant dans la glycolyse et s'accumule donc dans la cellule. Alors qu'il existe une voie de réaction inverse pour le glucose, la réversibilité de la réaction pour le déoxyglucose marqué est faible et certains auteurs la négligent.

La TEP permet d'obtenir la concentration tissulaire de ¹⁸FDG et de son métabolite, le ¹⁸FDG-6-P, et la concentration de ¹⁸FDG en fonction du temps dans le système vasculaire qui irrigue les tissus (Figures 4 et 5).

Le muscle cardiaque est capable d'oxyder une grande variété de substrats pour remplir ses besoins énergétiques. L'entrée dans le métabolisme cellulaire de ces substrats représente en général

leur oxydation presque immédiate et la consommation rapide, de la part du myocyte⁺, des molécules d'adénosine-triphosphate (ATP) et de phospho-créatine issues de cette oxydation.

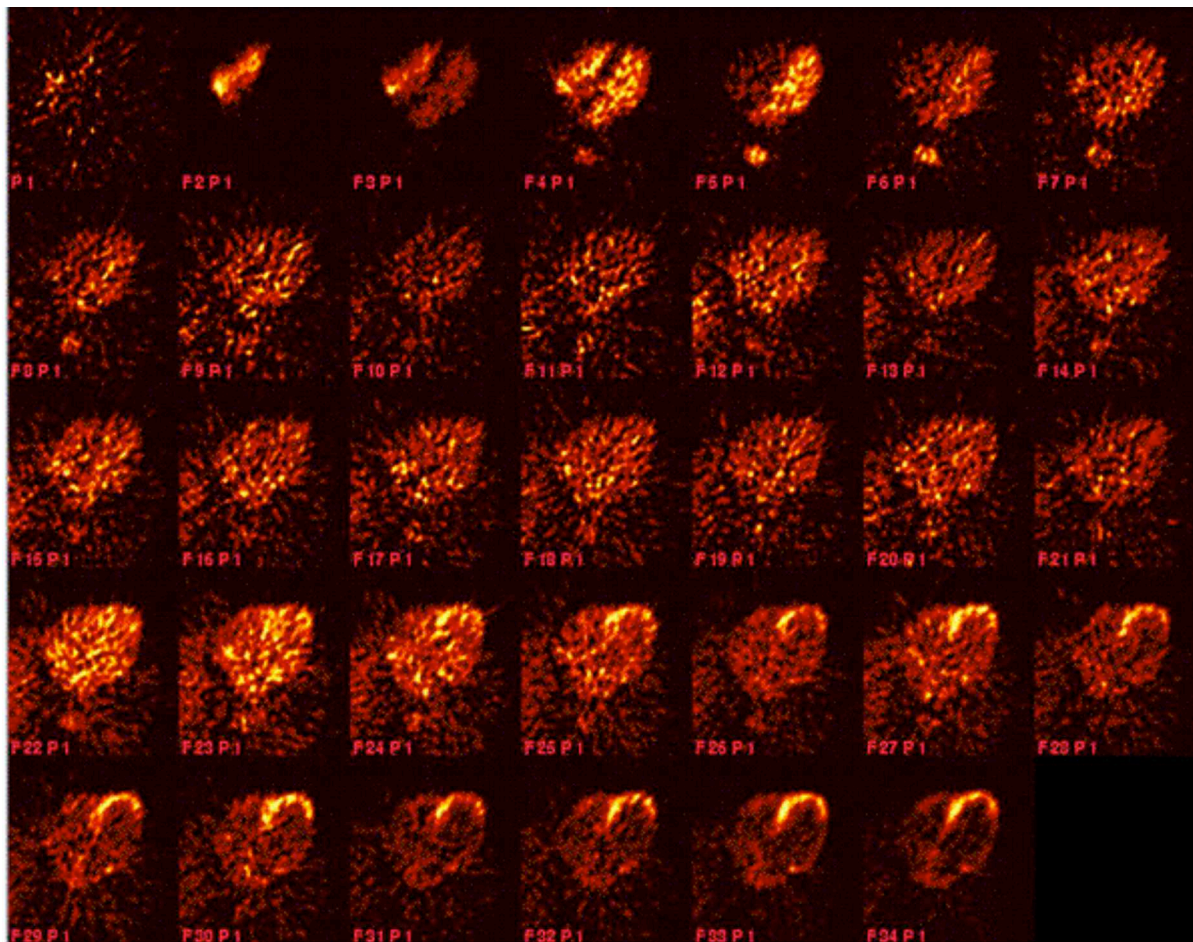


Figure 4. Séquence dynamique d'images cardiaques ^{18}FDG -TEP. Séquence d'images cardiaques transaxiales après injection en bolus de 370 Mbq de ^{18}FDG chez un patient coronarien. On constate une arrivée rapide du traceur dans le ventricule droit (images F2-4), puis dans le ventricule gauche (F4-6) et finalement dans le myocarde, où la captation du traceur montre un faible métabolisme glucidique dans de vastes territoires. Cette faible captation contribue à dégrader la qualité des images. L'aorte est clairement visualisée dans les frames F4-8, au-dessous des parois myocardiques. Une bonne captation du traceur est présente seulement en antéro-septal.

En fait, la capacité du myocyte de disposer de réserves énergétiques sous forme de glycogène, dépôts des acides gras, ATP ou phospho-créatine est relativement faible. Le substrat préféré du myocyte dans des conditions normales (au repos, en normoxie etc.) est les acides gras libres. Toutefois, la contribution relative d'autres substrats au métabolisme oxydatif du myocyte, comme le glucose ou le lactate, est dépendante de leur concentration sanguine, lesquelles varient largement en fonction des conditions de régulation hormonale, d'activité physique, le fait d'être ou

non à jeun et autres. En particulier, en cas de déficit en oxygène, le myocyte privilégie l'oxydation du glucose et va même augmenter sa captation. Ce comportement rend les études TEP cardiaques avec ^{18}F FDG particulièrement intéressantes dans le cadre de la maladie coronarienne, où la présence d'une souffrance ischémique dans certains territoires myocardiques peut être décelée grâce à une captation accrue de ^{18}F FDG.

Les caractéristiques brièvement exposées du métabolisme glucidique permettent donc de constater que la contribution relative des différents substrats au métabolisme oxydatif du myocarde est dépendante des conditions physiologiques du sujet, ce qui rend nécessaire la standardisation des conditions sous lesquelles se déroule l'examen TEP pour l'évaluation de la consommation du glucose.

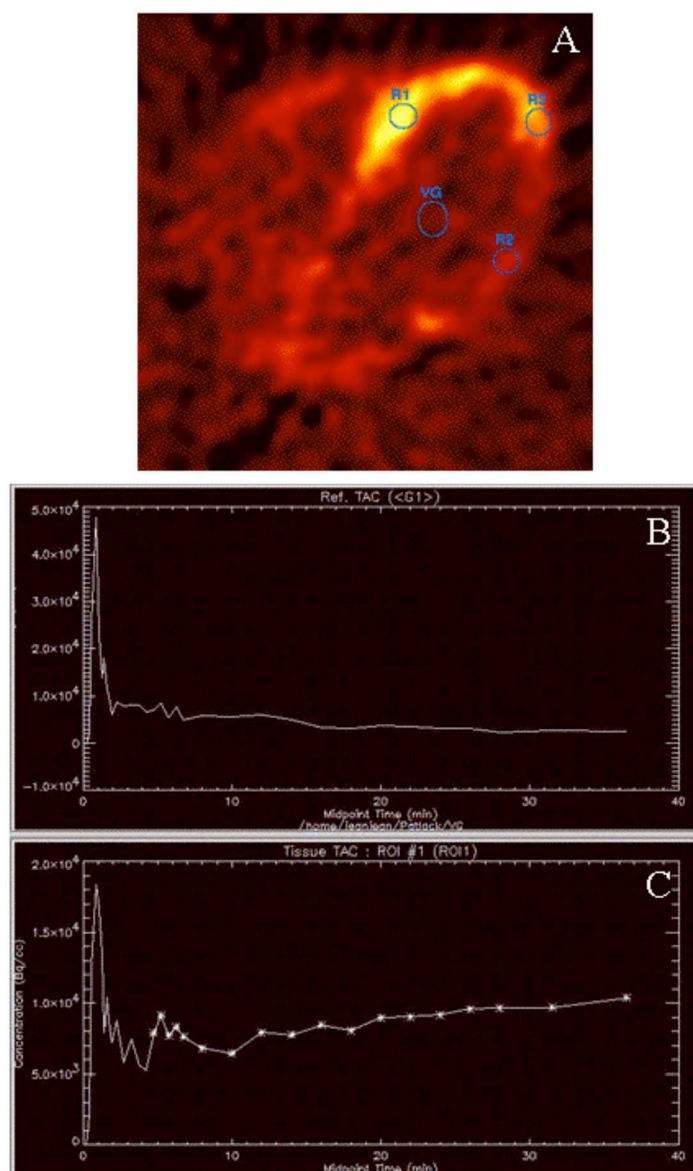


Figure 5. Evolution temporelle des fonctions tissulaires et d'entrée à partir des séquences cardiaques ^{18}F FDG-TEP. A, sur la dernière image de la séquence de la figure 4, une région d'intérêt a été dessinée dans le ventricule gauche (VG) et trois (R1, R2 et R3) dans des territoires myocardiques montrant différents niveaux de captation de ^{18}F FDG. La région VG permet de connaître l'évolution temporelle de la concentration plasmatique du traceur (B), c'est à dire, la fonction d'entrée pour calculer la consommation absolue du glucose. Les régions tissulaires servent à l'évaluation temporelle de la concentration du traceur retenu dans le myocarde (C).

1. Le clamp hyperinsulinémique euglycémique

Comme il a été souligné, la contribution relative des différents substrats au métabolisme oxydatif du myocarde est dépendante des conditions physiologiques. De ce fait, il existe une variabilité du métabolisme myocardique du glucose qui appauvrit la valeur diagnostique des images ^{18}F FDG cardiaques. Or, plusieurs méthodes ont visé à réduire cette variabilité en normalisant les conditions alimentaires et les niveaux plasmatiques d'insuline ou glucose durant l'examen TEP.

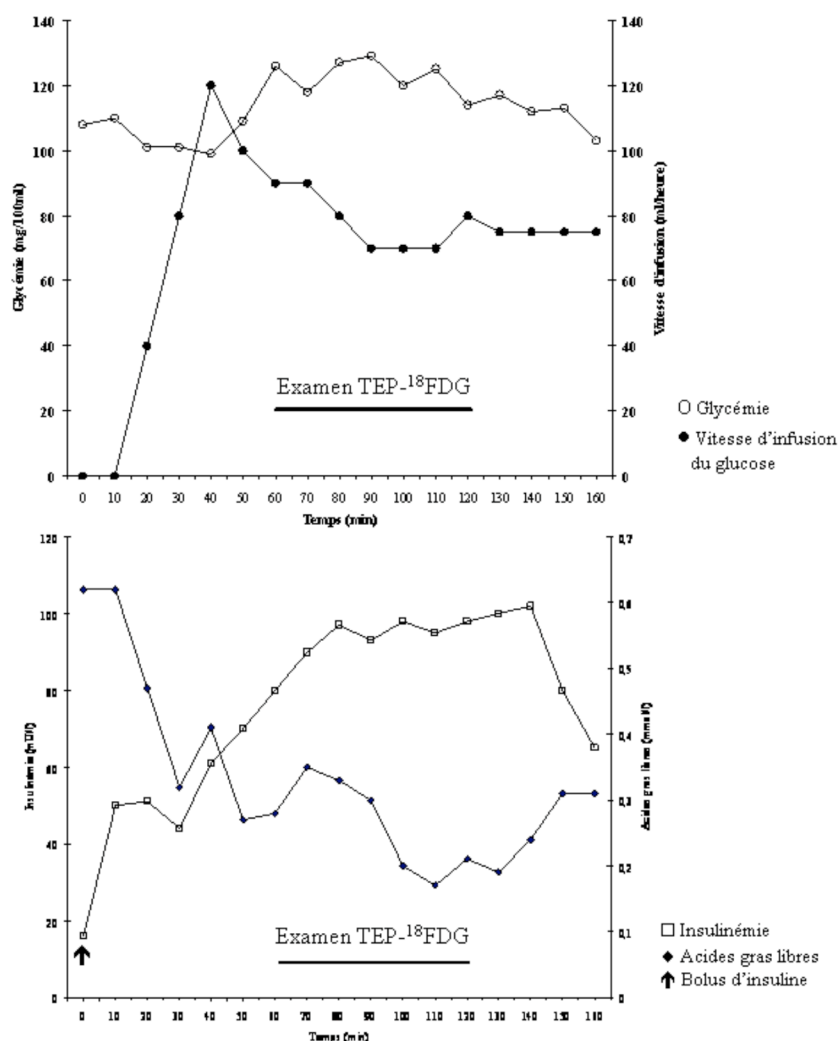


Figure 6. Examen TEP sous clamp hyperinsulinémique euglycémique. L'infusion du glucose sert à maintenir un niveau relativement constant de glucose plasmatique (en haut), malgré l'injection en bolus d'insuline. Une heure après l'injection d'insuline (en bas), la concentration d'insuline plasmatique devient relativement constante et celle des acides gras libres tombe à un tiers de sa valeur normale.

L'objectif du clamp hyperinsulinémique euglycémique est d'augmenter de façon aiguë le niveau d'insuline plasmatique jusqu'à ce qu'il atteigne un nouveau plateau qui sera maintenu tout au long de l'étude grâce à l'infusion d'insuline (DeFronzo, 1979). L'augmentation d'insuline dans la circulation entraîne une chute du glucose plasmatique : l'infusion de glucose permet, à son tour, d'éviter l'hypoglycémie et de garder une concentration sanguine de glucose constante (Gambhir, 1989). Des prélèvements sanguins périodiques permettent de suivre les niveaux plasmatiques d'insuline et de glucose et de réguler la vitesse d'infusion des deux composants (Figure 6). Ces vitesses d'infusion sont utilisées pour le calcul de la consommation corporelle totale de glucose et la disparition graduelle de l'insuline de la circulation sanguine. Comme conséquence directe de l'établissement du clamp, il faut remarquer la diminution des niveaux plasmatiques des acides gras libres. La figure 6 présente l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques d'insuline, glucose et acides gras libres, ainsi que la vitesse d'infusion du glucose, à partir des données obtenues chez un patient coronarien dans notre laboratoire.

En résumé, le clamp hyperinsulinémique euglycémique permet :

- a) d'établir une consommation corporelle de glucose élevée par rapport à la valeur basale, de calculer la valeur de cette consommation et d'évaluer la sensibilité des différents tissus à l'insuline.
- b) De maintenir constant le niveau plasmatique basal du glucose, tout en évitant l'hypoglycémie et la réponse neuroendocrine entraînée par celle-ci.
- c) De maintenir un niveau constant et élevé d'insuline plasmatique et de calculer son élimination métabolique.
- d) De réduire la contribution des acides gras plasmatiques au métabolisme oxydatif du myocarde.

2. Quantification du métabolisme cardiaque du glucose

Les hypothèses et les équations conduisant à l'expression de la mesure régionale du taux d'utilisation du glucose ont été initialement formulées par Sokoloff et col (1977). Le modèle décrivant le devenir du déoxyglucose dans les tissus comporte trois compartiments (Figure 7): un compartiment plasmatique artériel, un compartiment tissulaire précurseur dans lequel se trouve le déoxyglucose et un compartiment tissulaire dans lequel le déoxyglucose est métabolisé sous forme de déoxyglucose-6-P.

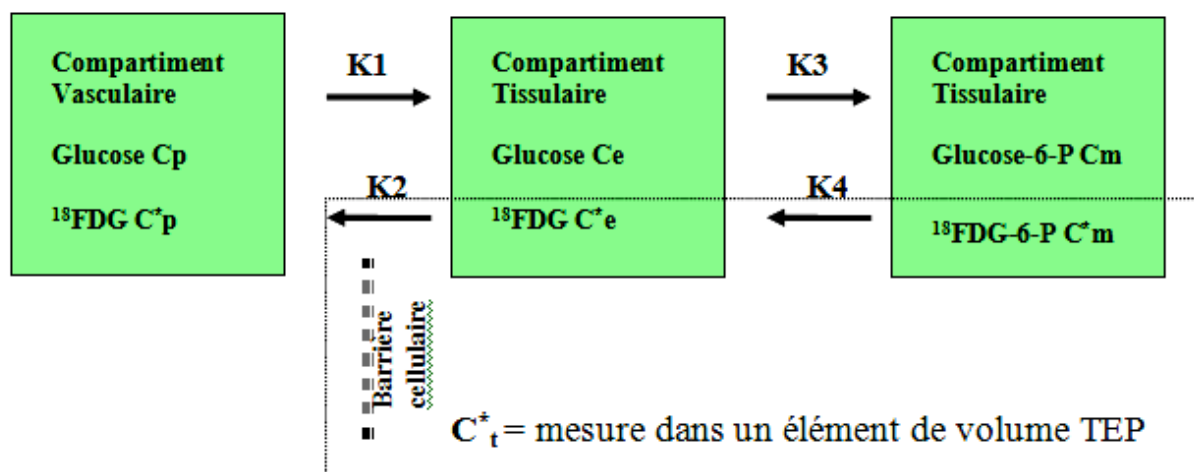


Figure 7. Modèle à trois compartiments pour l'étude du métabolisme du glucose. La concentration radioactive totale dans le tissu est la somme des concentrations de ^{18}FDG non métabolisées (C^*e) et de ^{18}FDG métabolisé sous forme de $^{18}\text{FDG-6-P}$ (C^*m). La résolution du système repose, entre autres, sur l'hypothèse d'une concentration plasmatique constante du glucose (C_p) au cours de l'examen. Les constantes K représentent les transferts entre compartiments (K_4 est souvent négligée).

La simplification et la résolution du système permettent de calculer le taux d'utilisation du glucose (MGUr) en ajustant le modèle à trois compartiments aux courbes obtenues d'activité tissulaire (la fonction artérielle est prise au niveau du ventricule gauche et considérée comme la fonction d'entrée). Le MGUr peut s'exprimer en fonction des constantes selon l'équation (I) :

$$MGUr = \frac{k_1 \cdot k_3}{(k_2 + k_3)} \cdot \frac{C_p}{LC} \quad (I)$$

où C_p est la concentration plasmatique du glucose (qui doit rester constante au cours de l'examen) et LC est : une constante (Lumped Constant) qui tient compte des processus biochimiques concernant le métabolisme du déoxyglucose et du glucose dans les cellules.

Une autre méthode, dite de Patlak (Patlak, 1983), permet le calcul de MGUr de façon graphique à partir des données d'imagerie (Figure 5). Cette méthode, utilisée dans notre laboratoire avec certaines simplifications (Gambhir, 1989), repose sur l'équation (II) :

$$\frac{C_{tis}(t)}{C_p(t)} = \frac{k_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} \cdot \frac{\int_0^t C_p(s) ds}{C_p(t)} + VD \quad (II)$$

où $C_{tis}(t)$ est la concentration du traceur dans le tissu à un temps t ; $C_p(t)$ est la concentration plasmatique du traceur (calculée à partir de la fonction d'entrée dans le ventricule

gauche) et VD est le volume de distribution du glucose. Lorsque les échanges entre les compartiments sont équilibrés, la relation au même instant entre :

$$\frac{\int_0^t C_p(s) ds}{C_p(t)} \quad \text{et} \quad \frac{C_{tis}(t)}{C_p(t)} \quad (III)$$

suit une droite dont la pente est égale à $k_1.k_3/k_2+k_3$. L'origine à l'ordonnée est le volume de distribution du glucose dans les tissus (VD) (Figure 8).

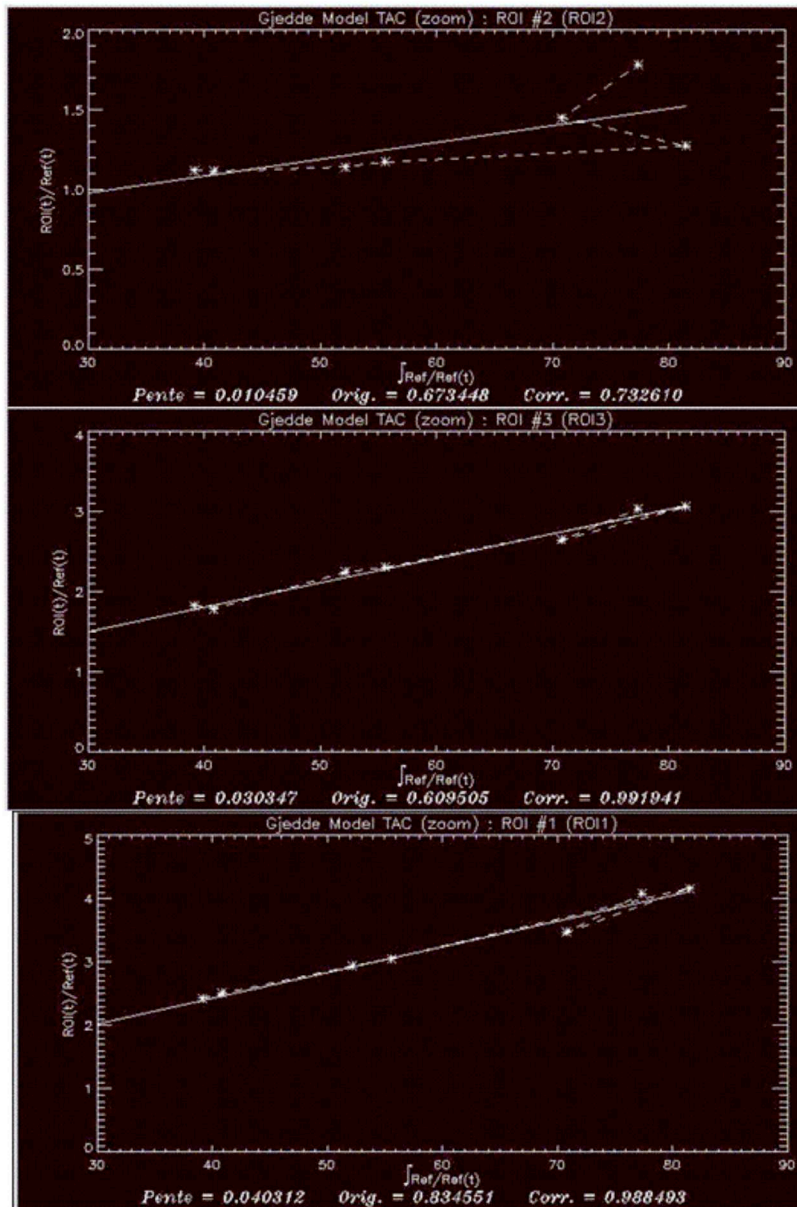


Figure 8. La méthode graphique de Patlak pour calculer la consommation absolue de glucose. A l'équilibre, l'intégrale de l'évolution temporelle plasmatique de ^{18}F FDG divisée par la concentration plasmatique du traceur au même instant (abscisses) corrèle linéairement avec le rapport entre la concentration tissulaire du traceur et sa concentration plasmatique au même instant (ordonnées). La pente de la droite de corrélation reflète la consommation absolue de glucose. La figure montre l'estimation graphique de cette consommation sur les trois régions tissulaires de la figure 5. Comme attendu, la pente est plus élevée pour la région 1 (en haut), moindre pour la région 2 (en bas), et intermédiaire pour la région 3.

Le produit entre la constante K trouvée avec l'analyse Patlak et le quotient C_p/LC est égal au taux d'utilisation du glucose MGU_r . Dans notre travail, nous avons employé une $LC=0,67$ et la

valeur de la concentration plasmatique du glucose C_p a été maintenue constante au cours de l'examen grâce à la mise en place d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique.

Il faut souligner que, malgré les efforts de standardisation des conditions sous lesquelles on évalue le métabolisme glucidique en TEP, la quantification de cette consommation a montré une variabilité très importante aussi bien au niveau inter-individuel que géographique (Gerber, 2001). De ce fait, l'apport de la quantification de l'utilisation du glucose en TEP devient controversé et souvent on fait le choix d'évaluer la consommation régionale relative par rapport aux régions myocardiques considérées comme ayant une consommation normale.

F. L'évaluation de la fonction contractile en IRM

A l'heure actuelle, l'IRM apparaît comme la technique d'imagerie non invasive de référence pour les études de la fonction contractile.

L'utilisation d'une séquence rapide de type écho de gradient, synchronisée à l'ECG, permet le suivi dynamique du mouvement des parois cardiaques avec une résolution temporelle acceptable (100-1000 ms). Les images acquises peuvent être visualisées en mode cine-loop (technique dite cine-IRM). Une autre technique appelée « segmented turbo-flash » permet l'obtention des mêmes résultats mais par une acquisition plus rapide (50 ms) effectuée en apnée et donc de meilleure qualité. Cette technique ultrarapide est connue sous le nom de ciné-apnée.

Ces deux derniers procédés offrent la possibilité d'estimer plusieurs indices globaux sur la qualité de la fonction contractile du ventricule gauche ainsi que de mesurer la variation d'épaisseur des parois myocardiques. La bonne résolution spatiale associée à la bonne résolution temporelle permet de repérer les différentes phases du cycle cardiaque, en particulier la télédiastole et la télésystole, de sorte que l'on peut calculer facilement, par exemple, la fraction d'épaississement systolique.

Néanmoins, ces procédés ne permettent pas l'évaluation intramyocardique de la fonction contractile ni sa quantification.

1. L'IRM avec marquage tissulaire

L'IRM avec marquage tissulaire (ou de « tatouage ») permet d'obtenir des index objectifs et quantifiables de la fonction contractile intramyocardique régionale en s'affranchissant des hypothèses sur la déformation de la paroi cardiaque (Lima, 1993). Son principe (Zerhouni, 1988) consiste à créer une perturbation de la magnétisation locale des tissus explorés à l'aide d'une onde radio-fréquence appliquée immédiatement avant la séquence d'imagerie proprement dite. Cette

perturbation de la magnétisation se manifeste sur l'image par un "tatouage" (« tags ») de la paroi du cœur dont la propriété est de persister au cours du cycle cardiaque et de se déformer avec la paroi (Figure 9, en haut). Le suivi de cette déformation permet, à l'aide d'un post-traitement adapté, de calculer plusieurs index caractéristiques de la contraction (élongation, épaississement et raccourcissement circonférentiel) à différents niveaux de la paroi myocardique (epicarde, myocarde et endocarde). Ces mesures peuvent être réalisées au repos et dans des conditions simulant l'effort. Ainsi chez l'homme, on peut avoir accès à l'évolution de la contractilité myocardique dans toute la gamme des conditions physiologiques et physiopathologiques (McVeigh et Zerhouni, 1991 ; Moore, 1992).

La technique de marquage tissulaire comporte donc 3 étapes : a) l'application d'une impulsion radiofréquence localisée saturant la région étudiée selon un motif géométrique précis; b) la réalisation d'une séquence d'image IRM de type ciné-IRM pour étudier le déplacement et la déformation du tissu « tatoué » par l'impulsion radiofréquence et c) l'estimation de la déformation du myocarde à partir de la déformation du motif de marquage.

Le marquage tissulaire du myocarde appliqué en début de systole (Figure 9, en haut) va persister et se déformer au cours du cycle cardiaque avec la paroi myocardique. Le motif de marquage est constitué de bandes (ou « tags ») qui, avec le mouvement du muscle cardiaque, fournissent une information sur la déformation du tissu dans la direction perpendiculaire au marquage initial. Plusieurs méthodes d'estimation de cette déformation ont été proposées dans la littérature. Dans notre laboratoire, nous employons la méthode développée par O'Dell et coll. (1995) dont la description complète et approfondie sort du cadre de ce travail. De façon résumée, l'extraction de l'information de déformation repose sur la détection des « tags » et des contours, sur l'estimation des déplacements des points « tags » et enfin sur l'estimation d'un tenseur de déformation à partir des valeurs de déplacement (Figure 9, en bas). Les composants de déformation myocardique utilisés pour caractériser la contractilité sont extraits à partir de ce tenseur de déformation. Les plus utilisés sont les composants de déformation normaux dans un système de coordonnées ellipsoïdes tronconiques, à savoir le raccourcissement circonférentiel (Ecc), longitudinal (Ell) et l'épaississement radial (Err). Ces paramètres sont habituellement exprimés en pourcentage de changement de longueur entre l'état non déformé servant de référence (la télédiastole) et l'état de déformation maximum (la télésystole). Ils donnent ainsi une mesure quantitative et précise de la fonction contractile. Il faut remarquer que le tenseur de déformation peut-être calculé en 2D en tout point d'un plan (marquage 2D) à partir des régions avoisinantes ou d'un volume 3D du ventricule gauche (marquage 3D). La figure 9 (en bas et à gauche) décrit un motif de marquage sur un niveau de coupe petit axe après traitement des images IRM marquées à

un instant $t = t_0$ dans le cycle cardiaque. On note la déformation des bandes ou « tags » à l'instant $t = t_1$ par rapport à celle du début de systole à $t = 0$. La figure 9 (en bas et à droite) représente la déformation en 3 dimensions à un instant t du cycle cardiaque d'un plan qui était rectangulaire à l'instant $t = 0$ en début de systole. L'estimation du tenseur de déformation entre les moments $t = 0$ (télédiastole) et $t = t$ (télésystole) sur une région d'intérêt permet d'évaluer la fonction contractile intramyocardique.

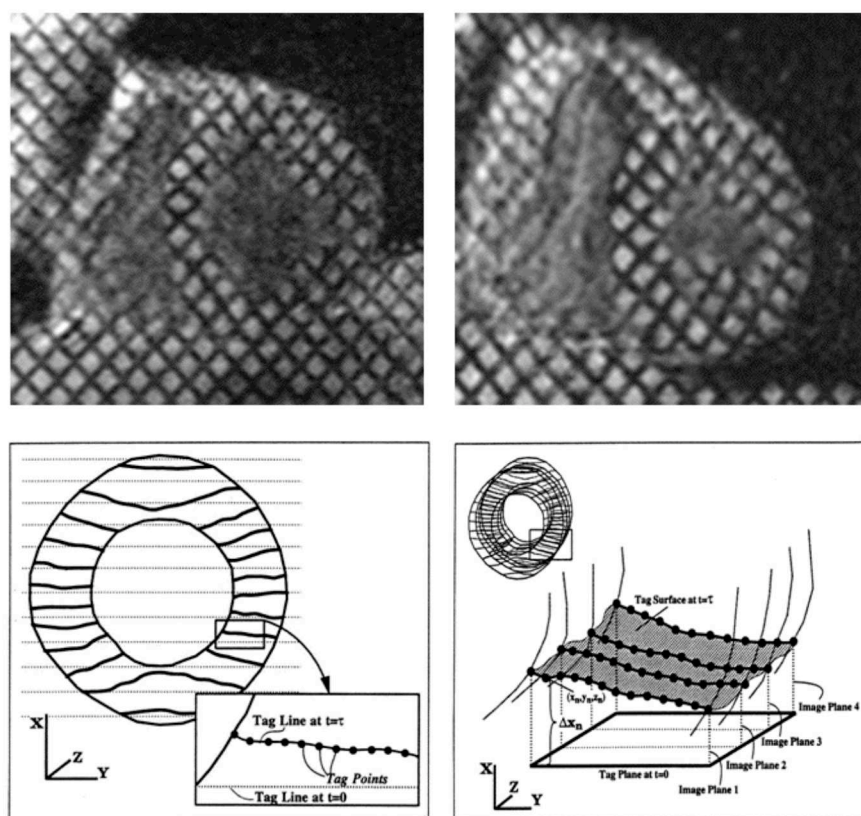


Figure 9. IRM avec marquage tissulaire. En haut, images en télésystole au repos (à gauche) et sous stimulation avec Dobutamine (à droite) chez un patient coronarien. Remarquer l'épaississement de la paroi myocardique sous stimulation. En bas et à gauche, représentation d'une coupe petit-axe quelques instants après le marquage initial. L'encadré décrit la vue agrandie d'une ligne de marquage déformée à l'instant $t = T$ par rapport à l'instant $t = 0$. En bas et à droite, représentation en 3D de la déformation de plusieurs lignes de marquage à différents niveaux de coupe petit-axe.

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

ARTICLE 1

**Myocardial perfusion and glucose uptake coupling
in CAD patients**

Mazzadi A, Croisille P, Fol S, Ovize M, Comar D, André-Fouët X, Janier M. **Int. J. Cardiovasc. Imaging**, 19 (5): 389-99, 2003.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate coronary artery disease (CAD) patients regarding to their perfusion-glucose uptake relationship at rest for all myocardial regions and to determine whether this evaluation could typify patients with different positron emission tomography (PET)-pattern proportions and pathophysiological characteristics. **Methods:** Rest/dipyridamole H_2^{15}O and ^{18}F FDG PET studies were performed in 23 patients with ventricular dysfunction. Regional index (relative perfusion, $\%\text{H}_2^{15}\text{O}$; relative glucose uptake, $\%\text{F}^{18}\text{FDG}$) allowed to detect perfusion-metabolism mismatch (i.e. hibernation) and dipyridamole-induced reversible stress defects (RSD). **Results:** The correlation (r) between $\%\text{H}_2^{15}\text{O}$ and $\%\text{F}^{18}\text{FDG}$ at rest allowed definition of three groups: Correlated (CORR; $r > 0.7$; $n=10$), Semicorrelated (SEMI; $0.5 < r \leq 0.7$; $n=6$) and Uncorrelated (UNCO; $r \leq 0.5$; $n=7$). In UNCO, 96% of regions had a $\%\text{H}_2^{15}\text{O} \geq 55\%$ ($p < 0.01$ vs 89% and 82% in SEMI and CORR) and 95% of regions had a $\%\text{F}^{18}\text{FDG} \geq 55\%$ ($p < 0.01$ vs 78% and 71% in SEMI and CORR). Mismatch proportions increased from CORR to SEMI and UNCO (11%, 19% and 27%; $p < 0.02$) and proportion of regions with RSD was higher in UNCO and SEMI (25% and 24% vs 6% in CORR; $p < 0.01$). Proportion of mismatch with RSD was at least 3 fold higher in UNCO (17/58) ($p < 0.01$ vs 3/33 and 1/16 in SEMI and CORR). **Conclusions:** Analysis of perfusion and glucose uptake at rest allowed to typify 3 categories of CAD patients with different PET-patterns proportions, distinctive ranges of perfusion and glucose uptake and distinctive hyperemic response. Our results suggest that myocardial hibernation associated with defective hyperemic response is specific of patients with preserved perfusion and glucose uptake.

ABBREVIATIONS: CAD= coronary artery disease; CORR= correlated group; ^{18}F FDG = ^{18}F -fluorodeoxyglucose; H_2^{15}O = ^{15}O -labeled water; SEMI= semicorrelated group; UNCO= uncorrelated group.

I. INTRODUCTION

Cardiac work, heart failure symptoms, and survival of patients with ischemic cardiomyopathy can be greatly improved by revascularization of dysfunctional but viable myocardium. Thus, “a priori” knowledge of the myocardial pathophysiological status is an important goal in identifying viable myocardium. Numerous studies have attempted to define thresholds of perfusion or glucose uptake to separate viable from non-viable myocardium. However, the simultaneous assessment of regional flow and metabolism remains the gold standard (Beller, 2000). Positron emission tomography (PET) allows accurate prediction of metabolic cardiac viability by integrating myocardial perfusion using flow tracers such as ^{13}N -ammonia or ^{15}O -labeled water (H_2^{15}O), and exogenous glucose uptake using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG). The well known “flow-metabolism match” (Marshall, 1983), described as a concordant depression of perfusion and glucose uptake, reflects scar tissue whereas reversibly injured myocardium exhibits increased glucose uptake relative to perfusion known as “flow-metabolism mismatch” (Marshall, 1983). Thus, mismatch regions are usually considered the metabolic counterpart of hibernation (Schelbert, 1998).

In a previous editorial by W. F. Armstrong (1996), the author suggested that “myocardial hibernation, nontransmural infarction and normally functioning nonischemic myocardium all coexist in patients with chronic ischemic left ventricular function”. The scope of this concept has never been sufficiently explored. For instance: how these different physiological conditions –reflected by different PET-patterns- could vary from a patient to another? And even more important: could these variations be related to global metabolic, perfusional and functional characteristics of the heart? Interest in PET studies has been usually focused in evaluating, for each patient, the number of several PET-patterns (at rest or under stress), since this evaluation potentially represent the amount of myocardium that could be “recovered”. A comparative analysis of how different PET-patterns could vary from a patient to another and how these variations could be related to different conditions has never been contemplated.

Since determination of match or mismatch is usually based on some statistically defined limiting ratio between myocardial perfusion and glucose uptake in a given region of interest, we hypothesized that relation between perfusion and glucose uptake at rest for all myocardial regions in a given patient should reflect individual proportions of PET-patterns and consequently be useful to analyze inter-individuals variations of these PET-patterns.

This study aimed at separating coronary artery disease (CAD) patients regarding to their perfusion-glucose uptake relationship at rest for all myocardial regions and to determine whether

this evaluation could help in typify patients with different PET-pattern proportions and pathophysiological characteristics.

II. MATERIALS AND METHODS

Population

Twenty three patients (22 men; 1 woman, patient 20; Table 2) with two or three-vessel CAD and moderate to severe left ventricular dysfunction (LVEF range 17-54%) were recruited with their written informed consent according to the declaration of Helsinki. Nineteen patients had clinical symptoms of myocardial infarction confirmed by ECG criteria and four patients had angina pectoris and electrocardiographic signs of silent infarction (patients 6, 9, 20, 22; Table 2). At the time of the study, the delay from infarction was ≥ 35 days. Three patients had two or more infarctions (patients 2, 8, 12). No patient had previous coronary artery bypass grafting and one patient (22) had percutaneous transluminal coronary angioplasty two years before the study. Patients underwent PET imaging after withdrawal of beta-blockers or anti-ischaemic treatment for 48 h.

TEP acquisitions and processing

PET studies were performed on a time-of-flight 7-slice Tomograph (TTV03, LETI, Grenoble, France). A transmission scan was performed 15 minutes before the emission scan with a removable ring source.

Perfusion Measurements.

H_2^{15}O -PET scans were acquired in 23 patients at rest while 19 of them underwent another H_2^{15}O acquisition 8 minutes after the infusion of dipyridamole ($0.56 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{4min}^{-1}$). H_2^{15}O (740 MBq) was injected as an intravenous bolus (10s). List-mode acquisition was begun simultaneously with the bolus and lasted 4 min. Delay between at rest- H_2^{15}O and dipyridamole- H_2^{15}O injections was 15 min. Transmission images were acquired before and after dipyridamole injection. H_2^{15}O emission scans were reconstructed in a 128×128 matrix, using a Hanning filter with a cut-off frequency of 0.15 mm^{-1} . Transaxial resolution was 8 mm at the centre of the field of view. H_2^{15}O reconstruction provided a dynamic series: 10 images x 4s; 2 x 10s; 6 x 20s and 2 x 30s.

Patients Data			Angiographic Data				Clinical Data		Metabolic Data		
Group	#	Age	LAD	LCx	RCA	LVEF	Infarctus	Others	Insulin	Fatty Acids	Glucose
		Years	%Sten	%Sten	%Sten	%	months		MUI ¹	Mmol ¹	mg.100ml ¹
Correlated	1	72	70	0	90	37	<4		27	1.8	114
	2	50	100	0	100	17	>4	Hchol	13	2.7	121
	3	49	99	95	90	23	<4		20	0.7	122
	4	64	95	70	0	45	<4		6	0.8	105
	5	57	95	80	80	45	>4	Diab	6	0.7	118
	6	72	70	80	100	52	X	HTA	7	1.5	100
	7	56	90	80	0	45	>4		5	0.9	88
	8	69	80	100	100	30	>4	HTA	6	4.2	88
	9	53	100	0	90	17	X	Hchol+HTA	5	0.8	85
	10	54	100	90	0	54	<4	Hchol+Diab	7	0.4	114
Mean						37			10	1.5	106
SD						14			8	1.2	14
Semicorrelated	11	57	100	80	80	50	>4		30	1.6	90
	12	43	0	95	95	45	>4	HTA	9	0.5	104
	13	42	100	100	100	22	<4	Hchol+HTA	5	2.1	118
	14	60	100	0	100	18	<4		10	1.1	118
	15	48	90	0	80	46	>4		5	1.1	102
	16	39	90	85	0	50	<4	Hchol	5	0.3	95
Mean						39			11	1.1	105
SD						15			10	0.7	12
Uncorrelated	17	78	90	99	100	26	>4		11	1.0	118
	18	67	95	90	0	46	<4	Hchol+HTA	7	0.6	102
	19	50	95	80	0	25	>4		16	1.1	108
	20	63	100	95	100	41	X	Hchol	6	1.3	108
	21	72	80	95	70	52	<4		6	0.8	100
	22	54	0	70	100	40	X	HTA	5	0.6	114
	23	58	80	80	80	54	<4	HTA	5	1.1	110
Mean						41			8	0.9	109
SD						12			4	0.3	6

Table 2. Patients characteristics. %Sten, coronary stenosis; LAD, left anterior descending coronary artery; LCx, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery; LVEF, left ventricular ejection fraction; X, silent infarction; Diab, diabetes; Hchol, hypercholesterolemia; HTA, systemic hypertension. Values of insulin, free fatty acids and glucose plasma concentrations were taken around 1 hour before PET studies.

H₂¹⁵O dynamic series were used to obtain myocardial factor images using Factor Analysis of Medical Image Sequences (FAMIS) (Di Paola, 1982; Frouin, 1992). This method estimates a reduced, user-defined number of factor curves (contained in the signal intensity curves associated to each pixel) and corresponding factor images. The decomposition is performed under the assumption that each time activity curve may be expressed as a linear combination of the factor curves (Di Paola, 1982). The use of FAMIS to compute perfusion was previously validated in animal models at

rest (Jamal, 1996) and after adenosine stimulation (Ahn, 2001) and FAMIS was applied to several PET and magnetic resonance imaging studies (Janier, 2002).

FAMIS was performed on slices resulting from the addition of 3 slices of 2.42 mm. Aggregates were generated as square clusters 4x4 pixels wide. Three structures were masked: spleen, liver, and mediastinum with the aorta. Four factors (and 4 factor images) were systematically extracted and corresponded to the right atrium, the right ventricle, the left ventricle, and the entire left myocardium (Figure 10). This analysis was simultaneously performed on 6-7 slices.

Glucose uptake measurements.

One hour after $H_2^{15}O$ studies, ^{18}F FDG ($370 \text{ MBq} \cdot 70 \text{ kg}^{-1}$) was administered as an intravenous bolus in all 23 patients. Simultaneously, list-mode acquisition was begun and lasted 60 min. ^{18}F FDG emission scans were reconstructed in a 128×128 matrix, using a Hanning filter (cut-off frequency of 0.18 mm^{-1}). Transaxial resolution was 8 mm at the center of the field of view. ^{18}F FDG reconstruction provided a dynamic series dynamic series: 6 images x 10 s; 12 x 30 s; 13 x 60 s and 20 x 120 s.

Static ^{18}F FDG images were reconstructed from 45 to 60 min slices. An image of absolute myocardial rate of glucose was obtained (Gambhir, 1989) considering a constant lumped of 1.

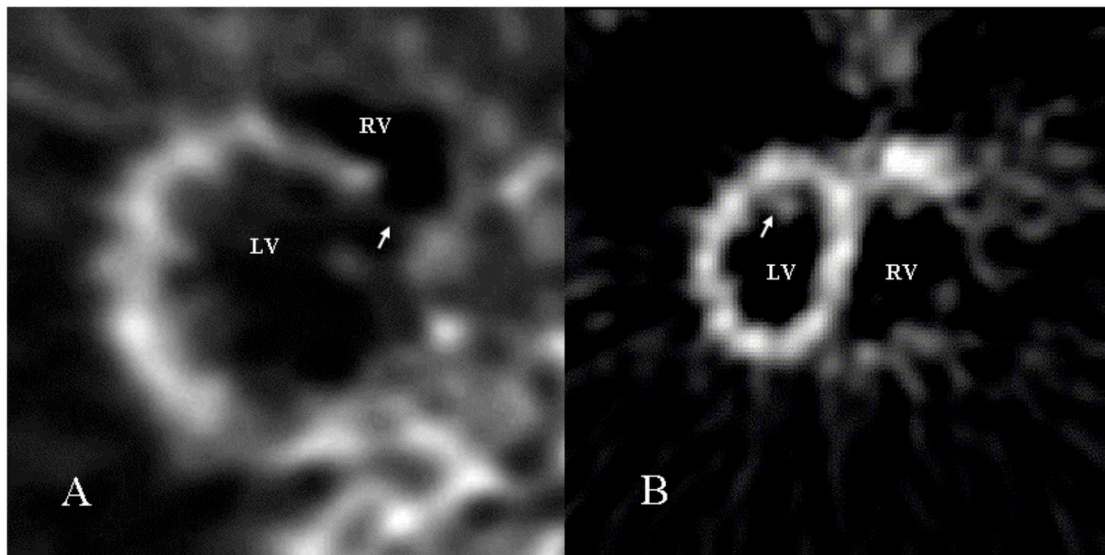


Figure 10. Myocardial factor images computed with FAMIS in a CAD patient (A) and a healthy volunteer (B). (A) Note the severe perfusion defect (arrow) in the septal wall. Right (RV) and left (LV) ventricles could be delineated. (B) The relative homogeneity of the image intensity over the left myocardium is related to homogeneous perfusion. A papillary muscle could be visualized (arrow).

^{18}F FDG studies were carried out under hyperinsulinemic euglycemic clamp (DeFronzo, 1979). During insulin (Actrapid) infusion (to achieve a stable plasmatic concentration of 80 mUI.l^{-1}), glycemia was maintained constant by infusing 20% glucose solution at controlled flow. The rate of glucose infusion allowed to calculate the whole body glucose consumption. The clamp was started at the end of H_2^{15}O acquisitions and maintained throughout the acquisition. Insulin, free fatty acids and glucose blood concentrations were measured before insulin infusion and during the entire insulin infusion at 10-min intervals.

Image Analysis.

The final analysis was performed on 4 sets of images (when the acquisition after dipyridamole was available). For perfusion analysis, myocardial factor images at rest (Figure 10) and after dipyridamole were used. For glucose uptake analysis, static ^{18}F FDG uptake images (from 45 to 60 min) and images of absolute myocardial rate of glucose were available.

Image analysis was performed on SUN workstations using MEDIMAN software. Five to seven regions per mid-ventricular slice were drawn on the static ^{18}F FDG uptake images using a automated sectorization procedure (1 region = 1 sector), and then were superimposed on the corresponding myocardial factor images and myocardial rate of glucose images.

To compute the relative perfusion ($\%\text{H}_2^{15}\text{O}$) from factor images and the relative glucose uptake ($\%\text{F}$ FDG) from myocardial rate of glucose images, 2 to 4 regions from the remote regions in perfusion images were selected as a control if 1) no angiographic stenosis was evidenced on the dependent artery, 2) regions showed high tracer uptake at rest 3) no decrease ($>10\%$) occurred in the relative perfusion under dipyridamole when compared to rest values, and 4) there was no problem with the region positioning.

Regions showing a $\%\text{H}_2^{15}\text{O} < 90 \%$ were considered hypoperfused. This cut-off value was chosen based on similar criteria previously reported (Marinho, 1996).

A ratio between $\%\text{F}$ FDG and $\%\text{H}_2^{15}\text{O}$ higher than 1.2 was considered to define mismatch (Depre, 1995).

The ability of a region to maintain its relative perfusion after dipyridamole (compared to rest) was evaluated. A difference ($\%\text{H}_2^{15}\text{O}_{\text{rest}} - \%\text{H}_2^{15}\text{O}_{\text{dipyr.}}$) of more than 15% was considered indicative of a dipyridamole-induced reversible stress defect (defective hyperemic response) (Pasquet, 1999).

Statistical analysis

Mean values are given with standard deviation (SD). Biochemical changes were evaluated by paired “t” tests. Linear regressions were fitted by the least squares method. Normal distribution of data and SD were tested using the Kolmogorov-Smirnov test and equal variance test respectively. ANOVA and subsequently a Tukey test for multiple comparisons were performed to compare mean values. Frequencies and proportions were analyzed using a Chi-squared goodness of fit test (χ^2). A $p < 0.05$ was interpreted as statistically significant.

III. RESULTS*Individual patient analysis*

During hyperinsulinemic euglycemic clamp, 19 patients had a whole body uptake of glucose below to half of the normal theoretical consumption ($10\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), whereas 4 patients (number 10, 12, 16 and 22) showed normal glucose consumption.

Large inter-individual variations were found in the relationship between regional perfusion ($\%H_2^{15}O$) and glucose uptake ($\%^{18}FDG$) obtained including all the regions of a given patient. Correlation coefficient (r) of the linear regression ranged from 0 to 0.91. Patients were divided for analysis according to their correlation coefficient: those with a good correlation between regional $\%H_2^{15}O$ and $\%^{18}FDG$ were classed in the Correlated group (CORR; $r > 0.7$, $n=10$), those showing a moderate correlation in Semicorrelated group (SEMI; $0.5 < r \leq 0.7$, $n=6$) and patients with a poor correlation in Uncorrelated group (UNCO; $r \leq 0.5$, $n=7$).

Group analysis

For each group, the $\%H_2^{15}O$ and $\%^{18}FDG$ was plotted using all regions (Figure 11). It should be noted that in CORR the regions lie close to the regression line with slope of 1.04. Moreover, a large range of perfusion and glucose uptake characterized CORR and SEMI groups whereas in UNCO few regions showed both $\%H_2^{15}O$ or $\%^{18}FDG$ below 55% (Figure 11).

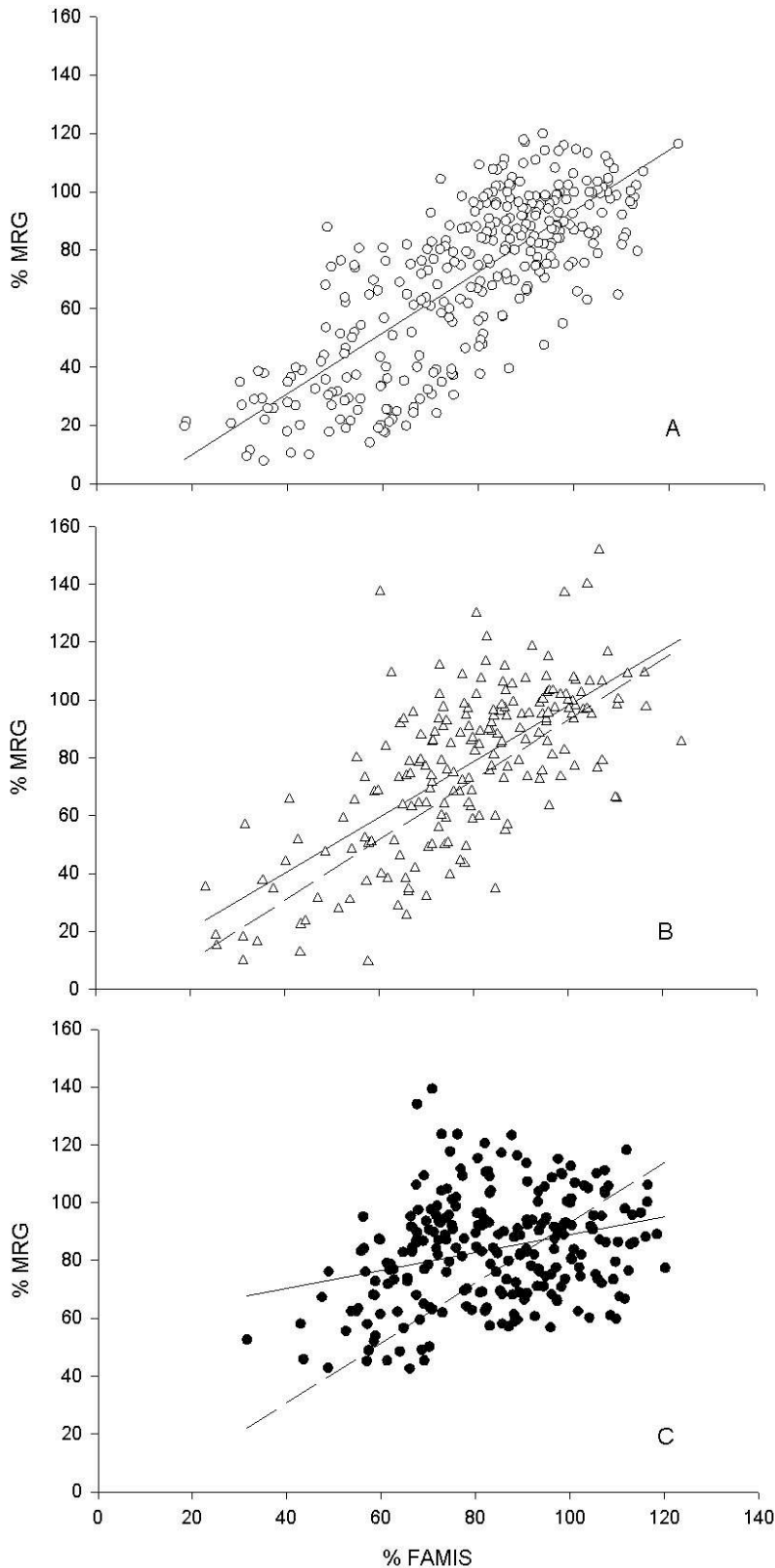


Figure 11. Relation between normalized regional perfusion ($\%H_2^{15}O$) and normalized glucose uptake ($\%^{18}FDG$) at rest in Correlated (A), Semicorrelated (B) and Uncorrelated (C) groups. Dotted lines (B and C): regression line for Correlated group. (A) Fitted linear curve $y = 1.04x - 10.9$; $r = 0.78$ ($p < 0.01$); 317 regions. (B) Fitted linear curve $y = 0.96x + 7.8$; $r = 0.68$ ($p < 0.01$); 199 regions. (C) Regression line $y = 0.31x + 58.1$; $r = 0.29$; 245 regions.

Metabolic and physiological characteristics.

Left ventricular ejection fraction determined by angiography did not differ among all predefined groups (Table 2). Before hyperinsulinemic euglycemic clamp, mean values of insulinemia, free fatty acids and glycemia were not statistically different between groups (Table 2). During clamp, insulinemia increased significantly (77 ± 21 , 71 ± 23 and 74 ± 15 for CORR, SEMI and UNCO respectively; $p < 0.01$ vs basal values) and glycemia was maintained at the pre-clamp values as expected. Serum-free fatty acid dropped during insulin infusion (0.7 ± 0.9 , 0.2 ± 0.2 and 0.2 ± 0.2 for CORR, SEMI and UNCO respectively; $p < 0.05$ vs baseline values).

The groups were relatively similar regarding the number of patients with old or recent myocardial infarction, normal or low whole body uptake of glucose during the clamp or clinical history of hypercholesterolemia, hypertension and diabetes (Table 2).

Perfusion at rest.

For each patient, the highest and the lowest regional values of perfusion were selected for analysis. While no significant differences were found between groups in the mean of highest values of perfusion ($111 \pm 4\%$, $n=10$; $112 \pm 9\%$, $n=6$; and $113 \pm 5\%$, $n=7$; for CORR, SEMI and UNCO respectively), the mean of lowest values was higher in UNCO ($60 \pm 16\%$) compared to SEMI and CORR ($45 \pm 13\%$ and $38 \pm 11\%$ respectively, $p < 0.05$ vs UNCO).

The distribution of regional perfusion values showed patent differences between groups (Figure 12A). In UNCO group, regional perfusion was distributed in a narrow range of values and it was relatively preserved: 96% of regions had $\%H_2^{15}O \geq 55\%$ compared to 89% and 82% in SEMI and CORR respectively ($p < 0.01$).

Glucose uptake.

For each patient, the highest and the lowest regional values of absolute myocardial rate of glucose were selected for analysis. The upper values of absolute glucose uptake were not statistically different for CORR, SEMI, and UNCO groups (100 ± 26 , 105 ± 28 and 86 ± 28 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ respectively). The lowest values in CORR and SEMI averaged 20 ± 13 and 26 ± 16 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ respectively, and were lower compared to UNCO (40 ± 19 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, $p < 0.05$ vs CORR).

The distribution of regions according to their $\%^{18}\text{FDG}$ was evaluated in the three groups (Figure 12B). Similarly to regional perfusion, in UNCO group regional glucose uptake was distributed in a narrow range of values and it was relatively preserved for the majority of regions: 95% of them had $\%^{18}\text{FDG} \geq 55\%$ ($p < 0.01$ vs 78% and 71% in SEMI and CORR respectively).

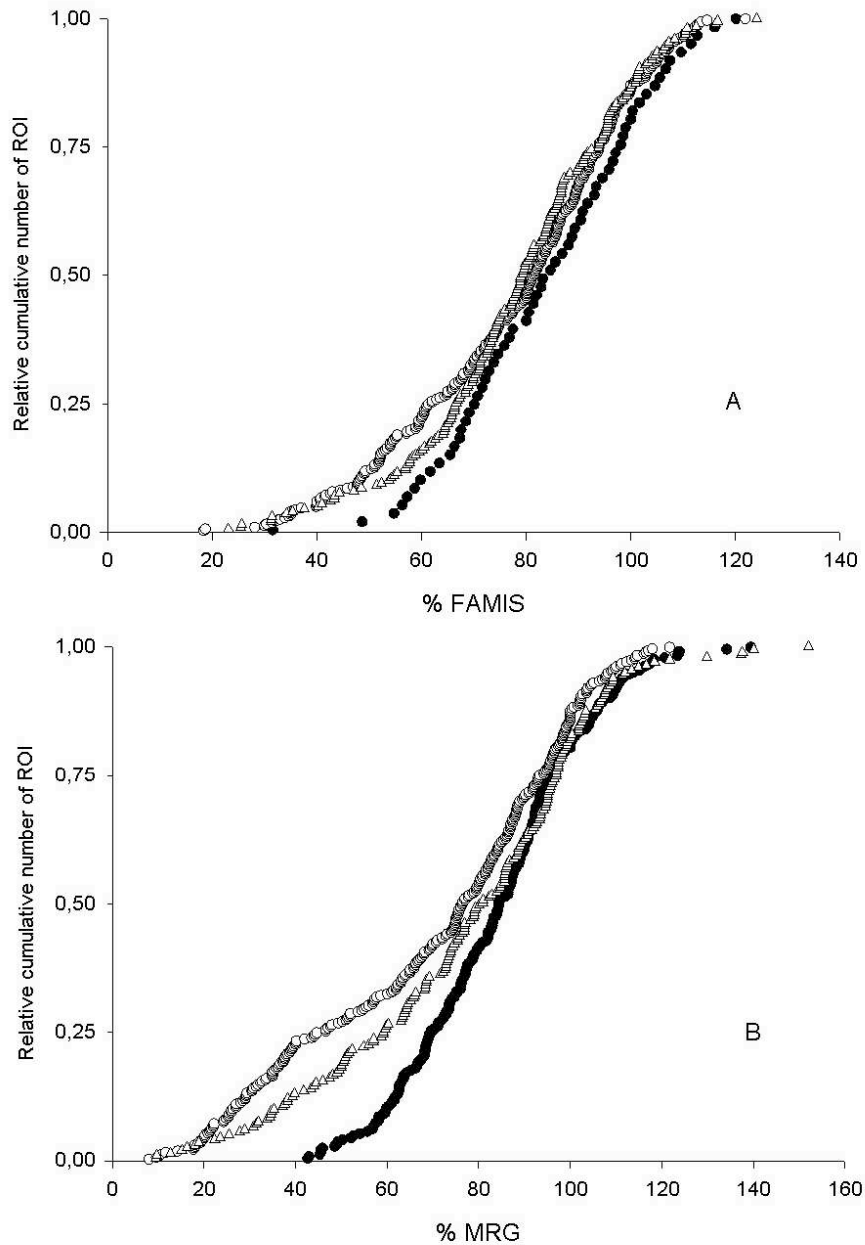


Figure 12. Relative cumulative number of regions according to their %H₂¹⁵O (A) or their %¹⁸FDG (B) in Correlated (o), Semicorrelated (Δ) and Uncorrelated () groups. (A) Note that there is only a single region having less than 40 %H₂¹⁵O in Uncorrelated group. (B) Note the extensive curve differences among 0 to 80 %¹⁸FDG range.

Mismatch pattern distribution.

Proportions of mismatch regions increased from CORR (34 of 317 regions, 11%) to SEMI (38/199, 19%) and from SEMI to UNCO (67/245, 27%) ($p < 0.02$). Mismatch was mainly associated to mild perfusion in all groups, but particularly in UNCO where 61 of 67 mismatch regions (91%) had perfusion between 55-90% ($p < 0.02$ vs 76% and 68% in SEMI and CORR respectively).

Mismatch pattern was not found below 32% of perfusion, while relative and absolute glucose uptake for mismatch regions were greater than 53 % and 37 mg.Kg⁻¹.min⁻¹ respectively.

Hyperemic response and PET-patterns.

Three patients belonging to CORR and one patient belonging to UNCO did not undergo dipyridamole stimulation.

	CORR (n = 7)	SEMI (n = 6)	UNCO (n = 6)
M	88% (121/137)	76% (106/139)	53% (65/123)
MM	12% (16/137)	24% (33/139)	47% (58/123)
RSD	6% (8/137)	24% (33/139)	25% (31/123)
MM with RSD	1% (1/137)	2% (3/139)	14% (17/123)

Table 3. Proportions of match (M), mismatch (MM), reversible stress defects (RSD) and MM with RSD. Proportions were computed in hypoperfused regions and were statistically different ($p < 0.01$). In brackets: involved / total number of regions.

Table 3 summarizes the proportions of match, mismatch, dipyridamole-induced reversible stress defects and mismatch with reversible stress defects in hypoperfused regions. The amount of regions showing reversible stress defects increased from CORR (6%) to SEMI (24%) and UNCO (25%) groups ($p < 0.01$). A low quantity of reversible stress defects was found in CORR, indicating that perfusion at rest was in general similar to perfusion after dipyridamole within each region. In this line, a good correlation between regional perfusion at rest and after dipyridamole was computed in all patients belonging to CORR (Figure 13) (correlation coefficient mean: 0.81 ± 0.05 ; range: 0.69-0.84).

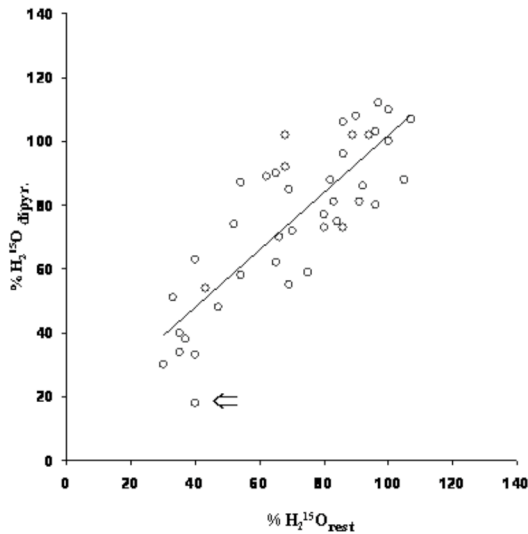


Figure 13. Linear correlation between perfusion at rest ($\%H_2^{15}O_{\text{at rest}}$) and after dipyridamole stimulation ($\%H_2^{15}O_{\text{dipyr}}$) in a patient from Correlated group. Fitted linear curve $y = 0.90x + 12.2$; $r = 0.82$ ($p < 0.01$). The good correlation between both parameters is related to the absence of dipyridamole-induced reversible stress defects in this group. Arrow: the only region with reversible stress defects in this patient.

The presence of mismatch regions with reversible stress defects after dipyridamole was relatively specific of UNCO group. From 16, 33 and 58 mismatch regions in CORR, SEMI and UNCO, only 1 and 3 of them showed reversible stress defects in CORR and SEMI whereas in UNCO 17 of 58 mismatch (29%) showed reversible stress defects on stress imaging (Table 3).

IV. DISCUSSION

Our results demonstrated that the proportions of PET patterns vary from one patient to another, and that this variation is well reflected by the degree of linear correlation between perfusion and glucose uptake at rest for all myocardial regions from a given patient. This correlation was associated to distinctive ranges of perfusion and glucose uptake as well as to a distinctive hyperemic response for each patient. Mismatch pattern with dipyridamole-induced reversible stress defects was present in patients having a weak perfusion-glucose uptake correlation and narrow ranges of perfusion and glucose uptake, suggesting that myocardial hibernation associated to defective hyperemic response is specific of patients with preserved perfusion and glucose uptake.

In Uncorrelated group regional perfusion and glucose uptake were distributed in a narrow range of values. In this group, the lowest values for relative perfusion and glucose uptake, as well as for the absolute rate of glucose, were higher compared to others groups: nearly all values of regional perfusion and glucose uptake were normal or moderately reduced, a fact likely reflecting that most of the at risk tissue was not infarcted. In addition, a large amount of mismatch regions were identified, many of them showing reversible stress defects. Perfusion defects after

dipyridamole in mismatch regions were yet observed by Di Carli et al. (Di Carli, 1998). These authors, by pooling mismatch regions coming from different patients, concluded that reversible stress defects after dipyridamole is a rather insensitive marker of viability as defined by the PET mismatch pattern (Di Carli, 1998). In our study, the association between mismatch and reversible stress defects was present in Uncorrelated and almost absent in Semicorrelated group, in which the number of severely compromised regions was higher. Consequently, our results suggest that hibernation associated to defective hyperemic response is specific of patients with preserved regional perfusion and glucose uptake.

In CAD, coronary vasodilation with dipyridamole could induce a significant reduction in blood flow to collateral-dependent myocardium consistent with coronary steal (Akinboboye, 2001). Therefore, coronary steal could lead to different degrees of ischemia. Since mismatch with reversible stress defects is specific of Uncorrelated group, ischemia associated with coronary steal could occur in some hibernating tissue present in this group of patients. An important question is whether coronary steal mimicking the one produced by dipyridamole occurs during exercise (and probably in the daily lives of patients) and contributes to the induction of myocardial ischemia. Even if the question has not been firmly confirmed, some clinical evidences suggest that an inappropriate adenosine-mediated vasodilation may be responsible for the increasing of ischemia in CAD and that coronary steal induced by exercise could be partially equate to coronary steal induced by dipyridamole. Thus, administration of aminophylline, an antagonist of the natural vasodilator adenosine, increases the rate-pressure product at the onset of exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable effort angina (Crea, 1989; Picano, 1989a) and improves the time to symptoms in patients with intermittent claudication (Picano, 1989b). Moreover, some degree of segmental agreement was found by echocardiography between symptom-limited bicycle and dipyridamole-atropine modalities for diagnosing CAD (Loimaala, 1999). Therefore, if coronary steal mimicking the one produced by dipyridamole occurs during exercise, it would be conceivable that hibernation in patients with preserved perfusion and glucose uptake could be associated with repetitive ischemic episodes (i.e. during exercise) whereas hibernation in patients with a higher number of severely compromised regions does not.

In contrast to Uncorrelated group, in Correlated group a strong prevalence of match regions was found over wide ranges of perfusion and glucose uptake. From reports on water-perfusible tissue index (PTI) (Yamamoto, 1992), it could be extrapolated that reduction in both $\%H_2^{15}O$ and $\%^{18}FDG$ could reflect in this group the degree of nontransmural necrosis. Indeed, PTI has been proposed as the proportion of the total anatomical tissue fraction within a region that is capable of rapidly exchanging water and thus it is a quantitative indicator of the proportion of living

tissue within a region (Iida, 2000; Yamamoto, 1992). In irreversibly injured regions from patients with old myocardial infarction, reductions in PTI were paralleled by a decrease in relative ^{18}F FDG uptake in the total anatomical tissue (Yamamoto, 1992), which suggested that PTI was related to the degree of myocardial fibrosis. These authors also measured the myocardial blood flow in the total anatomical tissue and found that it correlated with relative ^{18}F FDG uptake in these match regions. Since nontransmural infarcted territories correspond to an admixture of fibrotic tissue and living tissue, to explain the match pattern in nontransmural infarcted segments it should be assumed that: a) in the fibrotic portion, distribution of both tracers could be presumed negligible and therefore this fibrotic portion can be considered as “matched”; and b) most of the living tissue within these regions also presents a match pattern and thus, a small amount of hibernating tissue. In previous reports, using H_2^{15}O in similar groups of chronic CAD patients, it has been found that myocardial blood flow in the living tissue of match regions (corresponding to infarcted areas) was within normal limits (Iida, 2000; Marinho, 1996; Yamamoto, 1992). Furthermore, our results showed that the perfusion following dipyridamole is proportional to perfusion at rest in Correlated, and that a small proportion of reversible stress defects could be found in this group. This observation, associated to the very low number of mismatch in the Correlated group, supports the idea that in this group a major proportion of nonfibrotic living tissue behaves like remote tissue with regard to perfusion (at rest and under stress) and glucose uptake.

Experimental works support the idea that hibernation is an unstable and precarious condition. Thus, in animal models of short-term myocardial hibernation, unfavorable alterations in supply and demand (i.e., increasing with chronotropic or inotropic stimulation) could easily evolve to necrosis of hypoperfused hibernating territories (Schulz, 1992; Schulz, 1993). The clinical observations of Schwaiger et al. (1986) confirmed the possibility of a progression of ischemic mismatch territories to necrosis and fibrosis. These authors reported a patient in whom repeated metabolic imaging revealed that mismatch had converted to match, without evidence of re-infarction between PET studies (Schwaiger, 1986). In this line, a gradual and continuous shift of patients from UNCO to SEMI and CORR group would be conceivable, along with a progressive mismatch disappearance and a worsening of regional perfusion and glucose uptake. As previously discussed, since dipyridamole induced reversible stress defects could lead to regional ischemia, it could be considered as a factor contributing to mismatch instability and leading to the observed absence of mismatch with reversible stress defects in SEMI group. This hypothesis does not dismiss the fact that each patient could belong to any group at the beginning of the disease, according to the characteristics of the initial ischemic injury and/or medical treatment. Therefore, the differences between groups in our study allow to draw the hypothesis that the groups represent a “transversal

cut” at three different phases in the evolution of the disease. This regard is only speculative and further studies in animal models will be necessary to delineate the evolution of the disease.

Technical considerations and limitations

This study dealt with the correlation between perfusion and glucose uptake at rest and the validity of this coupling must be rigorously stated. Firstly, it can be noted that selection of control regions influences relative values of perfusion and glucose uptake but did not change the correlation coefficient (**r**). To insure reliability of both parameters, we carefully chose 2-4 control regions by taking in account angiographic studies, tracer uptake at rest, dipyridamole response and regions positioning. However, to correlate angiographic and PET regions is difficult and so we cannot completely rule out the inclusion of abnormal regions as control regions. Secondly, the extent of abnormalities could play an important role in determining the **r**-value. In this study 30-40 regions per patient were used for analysis and no differences between groups were computed regarding the average number of regions per patient at each group. Even so, we have not computed extent of abnormalities and some degree of variability could be addressed to this fact. Thirdly, since perfusion and glucose uptake ranges were narrow in Uncorrelated group, the weak correlation in this group could be attributed to this fact. However, when looking at this correlation in Correlated group within the same perfusion ranges found in Uncorrelated ($55 < \text{H}_2^{15}\text{O} < 120$), the **r** value was 0.66 (data not shown) and it was still significantly different from the 0.29 level reported in Uncorrelated group. Thus, different **r** values between both groups can be only partially attributed to this issue.

V. CONCLUSION

Analysis of perfusion and glucose uptake at rest allowed to typify 3 categories of CAD patients with different PET-patterns proportions, distinctive ranges of perfusion and glucose uptake and distinctive hyperemic response. Our results suggest that myocardial hibernation associated with defective hyperemic response is specific of patients with preserved perfusion and glucose uptake.

VI. COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES

L'intérêt clinique des études TEP repose notamment sur le repérage de la quantité, l'étendue et la position anatomique des territoires dont les résultats de l'atteinte ischémique sont reflétés par différents « PET-patterns ». Dans la littérature médicale, les publications tiennent en général à l'analyse statistique des différences entre groupes de régions présentant le même « PET pattern » mais appartenant à différents patients. Ainsi, ces études rapportent des résultats sur l'ensemble des régions considérées appartenant à différents patients et présentant les mêmes caractéristiques lors de l'étude TEP. Les résultats de notre travail suggèrent l'intérêt de la prise en compte de la variabilité intra-individuelle dans la distribution de ces PET-patterns.

Nous avons montré que la corrélation au repos entre les valeurs régionales de perfusion et du métabolisme glucidique permet de séparer trois groupes de patients (CORR, SEMI et UNCO). Les mesures régionales de ces deux paramètres s'étalent sur une large gamme de valeurs chez CORR et SEMI et sur une gamme étroite chez UNCO, tout en reflétant les degrés de l'atteinte ischémique dans chaque groupe. Le nombre de régions « match » sévèrement hypoperfusées ainsi que l'absence de « mismatch » augmente de UNCO à SEMI et de SEMI à CORR. En fait, les groupes semblent refléter un gradient de changements entraînant la disparition des régions « mismatch », l'augmentation de « match » et l'élargissement des seuils minimums de perfusion et de captation du glucose. De plus, l'étude de la perfusion sous stimulation avec Dipyridamole a révélé d'autres différences : seules les régions « mismatch » appartenant à UNCO sont associées à des défauts de perfusion sous stimulation et ces défauts sont pratiquement absents chez les régions « match » du groupe CORR.

Nous avons spéculé que ces différences entre les trois groupes de patients sont illustratives de « coupes transversales » à trois moments différents de l'histoire naturelle de la maladie coronarienne. Cette formulation repose sur la base de : a) une relative concordance anatomique entre les régions avec un déficit de perfusion sous Dipyridamole et celles atteintes d'une souffrance ischémique lors de l'effort, et b) sur la conception de l'hibernation comme le produit d'une souffrance ischémique à l'état intrinsèquement instable et qui évoluera vers la nécrose en absence de reperfusion.

Il est bien connu que la stimulation avec le Dipyridamole induit une vasodilatation de façon indirecte, dû à l'inhibition du recaptage intracellulaire de l'adénosine, qui est bien différente de celle produite lors de l'effort (ou de l'injection de Dobutamine) (Iskandrian, 1994). De ce fait, il paraît peut probable qu'il existe une concordance absolue entre les régions à risque repérées sous Dipyridamole et celles atteintes d'une souffrance ischémique lors de l'effort. Néanmoins, les

épreuves cliniques sous Dipyridamole sont tacitement basées sur l'existence d'un certain degré de concordance anatomique entre ces deux types de régions, et c'est à cause de cette relative concordance –suggérée par certains travaux (Loimaala, 1999)- que ces régions sont considérées comme à risque. Or, l'existence d'une superposition partielle entre ces deux types de régions nous paraît vraisemblable.

L'interprétation de l'hibernation comme le produit instable d'une souffrance ischémique qui évoluera vers la nécrose (en absence de reperfusion) est controversée. Cette interprétation est soutenue par les résultats obtenus chez les modèles porcins d'hibernation à « short-term » (Schulz, 1992 ; Schulz, 1993), mais elle va à l'encontre des résultats chez des modèles porcins d'hibernation chronique (Fallavollita, 2001). Par contre, les études cliniques soutiennent l'idée de l'hibernation myocardique comme un état physiopathologique instable. Certaines évaluations rétrospectives de mortalité montrent que, en l'absence de revascularisation, les patients présentant des signes de viabilité ont un avantage précoce sur les patients sans signe de viabilité, et que cet avantage est perdu au cours de deux premières années (Chaudhry, 1999). La dégénérescence des territoires viables a été proposée pour expliquer ce phénomène, quoiqu' il existe d'autres facteurs qui peuvent augmenter le taux de mortalité. En plus, Schwarz et col. (Schwarz, 1998) ont trouvé que les patients coronariens ayant une courte histoire d'hibernation (évalué de façon rétrospective) améliorent d'avantage la fonction contractile après revascularisation que ceux avec une longue histoire d'hibernation. Ce travail a aussi montré que la dégénérescence cellulaire est plus prononcée dans les territoires hibernants des patients avec une longue histoire d'hibernation. De leur côté, Schwaiger et col. (1986) ont pu constater, par des études TEP répétées, l'existence de territoires mismatch devenant match au cours du temps, sans évidence d'infarctus entre les études TEP.

En fait, la vérification des hypothèses concernant notre travail nécessite d'avoir recours, notamment, à des modèles animaux d'hibernation. Tout semble indiquer que l'établissement de l'hibernation -ainsi que sa réversibilité- nécessite une période de temps suffisante pour permettre la mise en place des complexes altérations tissulaires, cellulaires et moléculaires qu'elle entraîne. La durée des modèles d'hibernation « short-term » (<7 jours) nous paraît insuffisante pour aboutir à ces changements (Schulz, 1992 ; Schulz, 1993). D'une autre part, il nous semble que le modèle d'hibernation chronique de Fallavollita et col. (1999 ; 2001 ; 2002; 1997) présente des caractéristiques difficiles à trouver chez l'Homme. Ce modèle basé est sur l'implantation d'un anneau à calibre fixe sur l'artère coronaire descendante antérieure des cochons de ~8 Kg ; les études sur les territoires hibernants ayant lieu 2-3 mois après. Cela implique que : a) le développement de l'hibernation se produit, à différence de chez l'Homme, pendant une période de croissance signée par de profonds changements métaboliques et b) l'hibernation est évaluée à l'âge de 3-4 mois, au

moment où la période de croissance est encore inachevée. A remarquer que, chez ce modèle, la stabilité de l'hibernation concerne l'absence d'altérations de la fonction contractile, de la réserve coronaire et de la fibrose (Fallavollita, 2001) au cours de trois mois. L'observation d'une diminution progressive de la captation du glucose dans les territoires hibernants n'a pas été interprétée comme indicative d'instabilité (Fallavollita, 2001). D'ailleurs, ces auteurs n'ont pas mené des études visant à vérifier l'amélioration de la fonction contractile après rétablissement d'une perfusion normale dans les territoires considérés comme hibernants. En résumé, il nous semble que, à l'heure actuelle, les caractéristiques des modèles animaux d'hibernation empêchent encore des conclusions fiables sur l'hibernation chez l'homme.

ARTICLE 2

**Dobutamine-tagged MRI for inotropic reserve assessment in
severe CAD:
relationship with PET findings**

A. Mazzadi; B. Brossier; E. Mac Fadden; D. Revel; M. Janier; P. Croisille. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2004 (10.1152/ajpheart.00704.2003).

ABSTRACT

Background: The impact of blood flow reductions on the intramyocardial inotropic reserve has not been yet established in coronary artery disease (CAD). We therefore evaluated in severe CAD the relationship between positron emission tomography (PET)-patterns of perfusion and glucose uptake and corresponding tagged-magnetic resonance imaging (tagged-MRI) values of midmyocardial strains under low dose dobutamine. **Methods and Results:** Eighteen patients underwent tagged-MRI (at rest/dobutamine) and $H_2^{15}O/^{18}FDG$ -PET. Regional midmyocardial circumferential shortening (Ecc) and PET-patterns (normal, match viable, mismatch viable, infarcted) were assessed in 3 tagged-MRI/PET short-axis slices. Regional Ecc at rest correlated with both, perfusion ($r=0.49$) and glucose uptake ($r=0.58$). The presence of inotropic reserve was similar in normal, match viable and infarcted ($\sim 40\%$ of regions vs 52% in mismatch viable; $p<0.05$), but the extent of the increase after dobutamine was lower in infarcted regions ($p=0.06$). Within each PET-pattern, regions were grouped according to their Ecc values at rest in 3 categories (high, intermediate and low contractile performance). In mismatch viable (hibernation) the inotropic reserve was similar among the three categories, but in the other PET-patterns the presence and the extent of the inotropic reserve was higher in those regions with lowest Ecc (without significant differences in perfusion). **Conclusions:** In severe CAD, the presence of inotropic reserve assessed by midmyocardial changes under dobutamine does not relate to resting perfusion. At a similar level of perfusion, the presence of inotropic reserve is inversely related to contractile performance at rest, but our results suggest that it may not be true for hibernating myocardium.

Key words: tagged magnetic resonance imaging; positron emission tomography; myocardial perfusion; inotropic reserve; dobutamine.

I. INTRODUCTION

Clinical and experimental works have shown the usefulness of cardiac imaging techniques in evaluating regional perfusion, metabolism activity and myocardial contractile function. In coronary artery disease (CAD), positron emission tomography (PET) is a valuable technique in distinguishing the pathophysiological consequences of the ischemic injury (for instance, hibernating myocardium) by integrating myocardial perfusion and glucose uptake measurements. Therefore, some studies in CAD patients attempted to determine the relationship between these PET-patterns of perfusion and glucose uptake and corresponding contractile function parameters (Di Carli, 1998; Perrone-Filardi, 1992; Sawada, 1997; Sun, 1996; vom Dahl, 1994). In addition, since several works have focused on dobutamine stress testing for detection of myocardial viability in CAD, a few studies evaluated the contractile reserve among PET-patterns of perfusion and glucose uptake (Melon, 1997; Panza, 1999). These studies allowed to state that regional wall motion scores at rest relate to perfusion and glucose uptake (Di Carli, 1998; Sawada, 1997; vom Dahl, 1994), and that the distribution of contractile reserve varies according to PET-patterns (Melon, 1997; Panza, 1999; Sawada, 1997; Sun, 1996). Moreover, some authors observed the existence of a direct relationship between regional perfusion at rest and contractile reserve (Melon, 1997; Panza, 1999). Such a observation was done by measuring systolic wall thickening changes after dobutamine with echocardiography (Melon, 1997; Panza, 1999) and it was not confirmed by wall thickening assessment with magnetic resonance imaging (MRI) (Dendale, 1997). Nevertheless, the thickening of the full wall is a global indicator of the contractile performance and it does not inform about the intramyocardial behavior at different transmural sites (Rademakers, 1994; Waldman, 1988). It is well known that intramyocardial deformation could be quantified by measuring transmural strains with tagged-MRI (Clarysse, 2002; Croisille, 2000; Zerhouni, 1988), but no study of intramyocardial deformation in regions characterized by different PET-patterns has been conducted to evaluate inotropic reserve in severe CAD.

In the present study, we investigated whether in severe CAD the presence of inotropic reserve evaluated by intramyocardial changes after dobutamine relates to myocardial perfusion at rest. Thus, we evaluated in severe CAD patients the relationship between PET-patterns of perfusion and glucose uptake and corresponding tagged-MRI values of midmyocardial strains during low dose dobutamine.

II. METHODS

Study design

We studied 18 patients with angiographically documented atherosclerosis ($\geq 70\%$ diameter stenosis) in two or three coronary arteries and left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction LVEF $< 50\%$) who were scheduled for surgical revascularization (Table 4). All patients underwent tagged-MRI (at baseline and after $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ dobutamine) and PET (perfusion and glucose uptake evaluation) on consecutive days.

MR imaging

Patients were examined on a 1.5 T MR unit (Vision, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) with gradient amplitude of 25 mT.m^{-1} and a phased array chest coil. After localization of the long axis of the left ventricle using an ungated multiplane localizing image set, short-axis cine views were first obtained to assess global cardiac function parameters at rest. Cine-MR acquisitions were obtained using an end-inspiratory breath-hold segmented k-space echo-gradient sequence. Imaging parameters were: 28 cm field of view; 8 mm slice thickness; 8mm slice spacing; repetition time = 80 msec; echo time = 4.8 msec; 20° tip angle; 5- to 7-line segmentation, 256×140 image matrix interpolated to 256×256 for display; one signal acquired using echo sharing.

Tagged-MR acquisitions were performed at three short-axis locations: basal, midventricular and apical location. These locations were selected on a end-diastolic 2 chamber long-axis cine view.

Tagged-MR images at rest (Figure 14, a) were obtained using a breath-hold segmented k-space tagged turboflash sequence with a grid tagging pattern. Imaging parameters were the same as cine-MRI acquisition, using a 7 mm tag line separation. Each breath-hold acquisition took 16 to 25 heartbeats. Then, dobutamine was infused at $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ and dobutamine tagged-MRI images (Figure 14, b) were acquired using the same imaging parameters and after a 10 minutes delay following dobutamine to insure inotropic effect. Single-lead ECG, blood pressure and pulse oxymetry were monitored during the study. MRI studies lasted 45 minutes.

LVEF assessment

The first frame in each series was determined as the end-diastolic frame, and the image with the smallest ventricular volume was defined as the end-systolic frame. For LVEF calculation, the endocardial and epicardial contours of the end-diastolic and end-systolic frames of the left ventricle were traced using the Argus software version VA50A (Siemens).

PET imaging

PET studies were performed on a Siemens/ECAT EXACT HR⁺ 63 slices whole-body tomograph.

Perfusion assessment

H₂¹⁵O (185 MBq) was injected intravenously over 10s. Acquisition lasted 5 min and emission scans were reconstructed in a 128x128 matrix using a Hanning filter with a cutoff frequency of 0.15 mm⁻¹. Scan sequence consisted of 22 frames: 10 images x 4s; 2 x 10s; 6 x 20s and 4 x 30s.

Glucose uptake assessment

¹⁸FDG studies were performed under hyperinsulinemic euglycemic clamp (DeFronzo, 1979). One hour after H₂¹⁵O studies, ¹⁸FDG (2 MBq.kg⁻¹) was administered as an intravenous bolus. ¹⁸FDG emission scans were reconstructed in a 128x128 matrix, using a Hanning filter (cutoff frequency of 0.18 mm⁻¹). Transaxial resolution was 8 mm at the center of the field of view. ¹⁸FDG reconstruction provided a dynamic series: 6 images x 10 s; 12 x 30 s; 13 x 60 s and 20 x 120 s. Static ¹⁸FDG images were reconstructed from 45 to 60 min slices.

Image Analysis

Tagged images (Figure 14) were processed using the Findtags software program on a Silicon Graphics workstation.

We reported strain changes between the reference state (end diastole) and the deformed state (end systole) by the use of the fractional changes (%) in length for normal strain in the circumferential direction (Ecc, circumferential shortening). A positive value stands for compression between two material points (shortening), while negative values reflect strain elongation (stretching). Midmyocardial transmural location was chosen to evaluate systolic function at each of the three predefined short-axis locations (apical, midventricular, and basal).

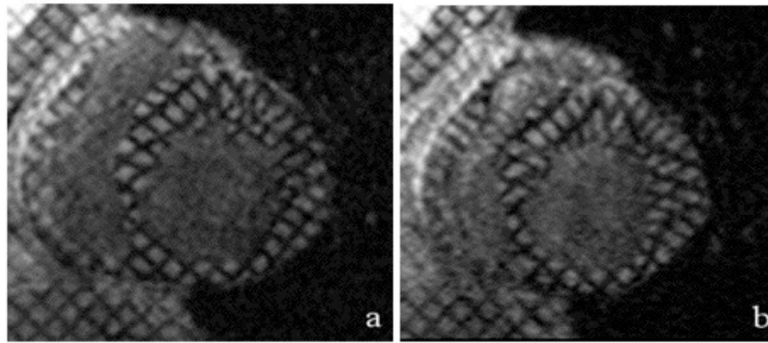


Figure 14 : Tagged-MRI short-axis images of a patient at the midventricular level. **a**, end-systole at rest; **b**, end-systole after $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ of dobutamine infusion.

Factor Analysis of Medical Image Sequences (FAMIS) (Di Paola, 1982) was applied to H_2^{15}O -PET dynamic series to obtain myocardial factor images which represent relative perfusion (Ahn, 2001; Janier, 2002) (Figure 15, d). FAMIS computation was performed on H_2^{15}O short-axis slices resulting from the addition of three slices of 2.5 mm. To apply FAMIS to these resulting slices, aggregates were generated as square clusters 2x2 pixels wide. Three factor images were systematically extracted and corresponded to the right and left ventricle cavities and the left myocardium (Figure 15, d).

Images Registration

H_2^{15}O and static- ^{18}F FDG PET volumes were realigned to generate short-axis slices suitable for matched correlation with the three short-axis MR images at rest.

Registration was performed on PET slices resulting from the addition of three slices of 2.5 mm. Circumferential registration (in-plane registration) between MR strain slices (8mm) and PET slices (7.5 mm) (Figure 15, b, c, d) was carefully achieved taking into account relative apex-to-base location (from long-axis localizer view; Figure 15, a) and by matching landmark locations such as RV insertion sites and papillary muscle location.

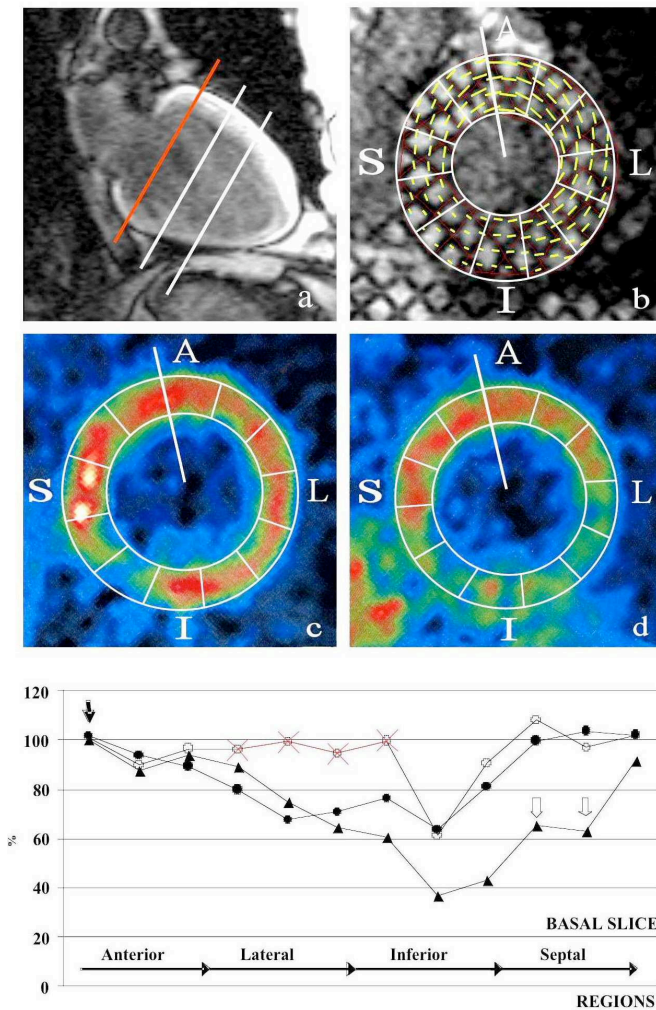


Figure 15: **a**, long axis localizer view in a patient. Three of six tag lines at rest were chosen at three ventricular levels for matched correlation with PET slices. Red line, basal tag line taken into account in this figure. **b**, tagged-MRI short-axis image at rest divided in 12 regions. Vectors represent quantitative tag deformation in the circumferential direction (circumferential shortening, Ecc). Note the poor contraction in infero-septal regions. **c**, ^{18}F FDG slice corresponding to the tagged-MRI slice at rest. **d**, myocardial factor image related to perfusion and corresponding to tagged-MRI and ^{18}F FDG slices. At bottom, plot constructed from images b, c and d and representing relative values of Ecc (\blacktriangle), glucose uptake (\circ) and perfusion (\square) at baseline. Note the impaired contractility in mismatch viable regions (\otimes) and the effect of the presence of a lateral ischemic boundary (tethering effect) on the contractile performance of regions with a normal PET-pattern (open arrow). \downarrow indicates one of the two regions selected as a control in this patient.

Data Analysis and Interpretation

Data analysis was performed on 4 sets of images: tagged-MRI images at baseline and after dobutamine (for functional analysis) and myocardial factor images and static- ^{18}F FDG images (for perfusion and glucose uptake). Therefore, for each patient a regional profile of function (at rest and after dobutamine) as well as of perfusion and glucose uptake was available at the three short-axis locations (Figure 15, bottom).

Twelve regions per short-axis slice were drawn on the corresponding static- ^{18}F FDG image (Figure 15, c) using an automated sectorization procedure. These regions were then superimposed on the corresponding myocardial factor image (Figure 15, d).

Ecc in midmyocardial transmural location was evaluated at rest and after dobutamine in the 12 PET corresponding regions at each of the three short-axis locations.

To compute the relative perfusion ($\%H_2^{15}O$) and the relative glucose uptake ($\%^{18}FDG$), 2-3 regions per patient were selected as controls using the information from angiography, circumferential shortening and perfusion. Selection of control regions was restricted to basal and midventricular slices and only territories with no angiographic stenosis on the supplying artery were considered. Among all studied regions in a given patient, regions selected as control must belong to the group of the seven regions with best Ecc and perfusion. Moreover, perfusion normality was checked in the pre-selected control regions by computing absolute myocardial blood flow using a one compartment kinetic model (Bergmann, 1989).

Regions were classed according to previously described classical PET-patterns (Bogaert, 1999; vom Dahl, 1994): normal ($\%^{18}FDG \geq 90$; $\%^{18}FDG \quad \%H_2^{15}O \leq 1.2$), match viable ($55 \leq \%^{18}FDG < 90$; $\%^{18}FDG \quad \%H_2^{15}O \leq 1.2$), infarcted ($\%^{18}FDG < 55$; $\%^{18}FDG \quad \%H_2^{15}O \leq 1.2$) and mismatch viable ($\%^{18}FDG \quad \%H_2^{15}O > 1.2$).

The percentage of variability (Bogaert, 1999) between two tagged-MRI repeated measures of Ecc in myocardial regions from healthy volunteers (n=4) ranged between 4 and 10%. A threshold of twice the Ecc represented by the percentage of variability (i.e.; 2% changes in Ecc) was used to define the presence of inotropic reserve under dobutamine ($Ecc_{\text{dobu}} - Ecc_{\text{at rest}} \geq 2\%$).

Statistical Analysis

Linear regressions were fitted by the least squares method. Paired t test was used to compare LVEF values. Normal distribution of data and SD were tested using the Kolmogorov-Smirnov test and the equal variance test, respectively. ANOVA and subsequently a Tukey test for multiple comparisons were performed to compare mean values. If normality test failed when comparing mean values, Kruskal-Wallis ANOVA on Ranks was performed. In this case, the median instead of the mean of the groups was displayed.

Proportions were analyzed using a Chi-squared goodness of fit test (χ^2).

Data are displayed as mean \pm SD. $p < 0.05$ was interpreted as statistically significant.

III. RESULTS

Population

Eighteen patients underwent tagged-MRI and PET examinations (Table 4). Seven of 18 patients had three-vessel and 11 patients had two-vessel disease (Table 4); 10 patients had diabetes, 9 had hypertension, and 7 had hypercholesterolemia. No patient had a history of recent myocardial infarction and all patients were clinically stable at the time of the study.

At rest, the rate-pressure product at the initiation of the tagged-MRI study (9826 ± 1550 mmHg.min⁻¹) differ significantly from that recorded 10 minutes after the beginning of $10 \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ of dobutamine infusion (12838 ± 3281 mmHg.min⁻¹, $p < 0.01$).

Patient data		Angiographic data			LVEF	
#	Age/genre (years)	LAD (%DR)	LCx (%DR)	RCA (%DR)	Baseline (%)	Dobutamine (%)
1	62/M	90	0	90	18	30
2	62/M	90	90	90	42	60
3	63/M	80	0	80	22	34
4	68/F	90	100	70	23	32
5	47/M	70	0	80	41	50
6	42/M	100	0	80	34	43
7	69/F	100	0	100	48	60
8	52/M	70	90	100	16	26
9	38/M	100	80	100	25	38
10	49/M	100	0	70	30	44
11	36/M	100	0	90	17	35
12	69/F	100	90	0	14	32
13	68/M	100	90	90	29	38
14	68/M	100	100	80	26	35
15	72/M	90	100	90	21	32
16	58/M	100	70	0	22	52
17	47/M	0	100	90	27	34
18	48/M	100	70	0	15	25
Mean	57±12				26±10	38±10

Table 4. Population characteristics. %DR, diameter reduction; LAD, left anterior descending coronary artery; LCx, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Circumferential shortening at baseline and PET-patterns

Of 648 regions in 18 patients (36 per patient), 616 (95%) were suitable for comparative tagged-MRI and PET analysis. Based on PET images, 175 regions were defined as normal, 159 match viable, 146 infarcted and 136 mismatch viable. In the 41 control regions, absolute perfusion at baseline averaged $0.98 \pm 0.24 \text{ ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$ and circumferential shortening Ecc at rest was $17 \pm 4\%$ (vs $17 \pm 5\%$ after dobutamine, NS).

Among normal, match viable and infarcted regions, a positive linear correlation was found between regional values of Ecc at baseline and both perfusion ($p < 0.01$; $r = 0.49$) and glucose uptake ($p < 0.01$; $r = 0.58$). To reduce statistical variability, these regions were divided according to normalize glucose uptake into seven groups: $\leq 40\%$ ($n = 91$); 41-50% ($n = 38$); 51-60% ($n = 45$); 61-70% ($n = 30$); 71-80% ($n = 41$); 81-90% ($n = 60$); $\geq 90\%$ ($n = 175$). The mean Ecc at rest for each group showed a positive linear correlation with both, mean in perfusion ($r = 0.95$; $p < 0.01$; Figure 16A) and mean in glucose uptake ($r = 0.96$; $p < 0.01$; Figure 16B). Mismatch viable regions were considered as a separate group and showed high levels of glucose uptake and depressed function (Figure 16).

At baseline, Ecc ranged from $12 \pm 6\%$ to $8 \pm 5\%$ in normal and match viable respectively ($p < 0.05$), and was $4 \pm 4\%$ in infarcted regions ($p < 0.05$ vs normal and match viable). Ecc for mismatch viable regions ($7 \pm 5\%$) differed significantly from both, normal and infarcted regions ($p < 0.05$).

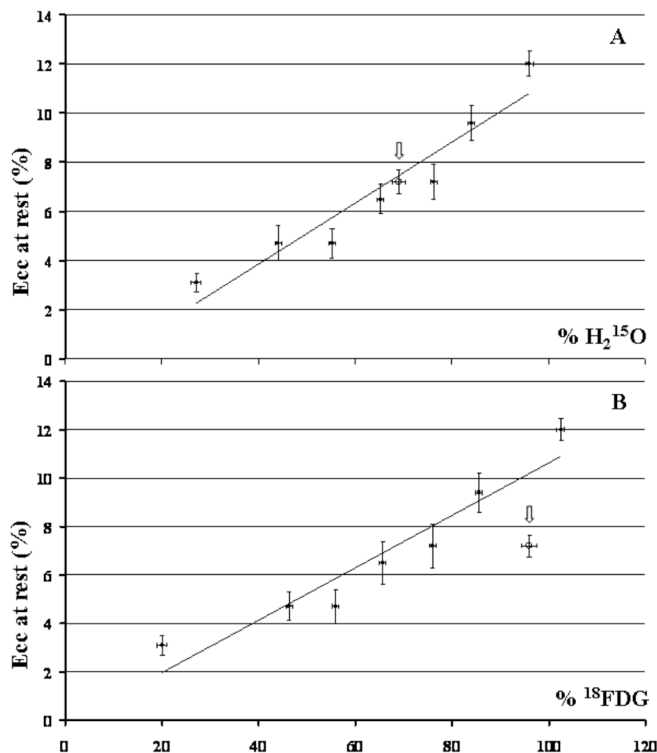


Figure 16 Relationship between mean circumferential shortening (Ecc) and mean values of perfusion ($\% \text{H}_2^{15}\text{O}$; A) and glucose uptake ($\% ^{18}\text{FDG}$; B) at rest. Regions were divided according to $\% \text{FDG}$ into seven groups. Values on the x axis represent means of $\% \text{H}_2^{15}\text{O}$ (A) or $\% ^{18}\text{FDG}$ (B) for each group, and values on the y axis represent mean Ecc for each group. Linear correlations were $y = 0.12x + 1.1$ (in A) and $y = 0.11x - 0.2$ (in B). (↓) Mismatch viable regions. Bars represent S.E.M.

Inotropic reserve at different PET-patterns

Of the 616 regions in 18 patients, 262 (42.5%) demonstrated an inotropic reserve during low dose dobutamine infusion (Ecc increased by $\geq 2\%$ from resting values). The proportion of regions with inotropic reserve differed significantly as a function of PET-patterns ($\chi^2=7.9$; d.f. 3; $p=0.048$): the highest proportion was observed in mismatch viable regions (0.52), whereas the proportion did not differ significantly between normal (0.40), match viable (0.38), and infarcted (0.41) regions. The dobutamine response among PET patterns was also evaluated by using an Ecc increase $\geq 4\%$ from resting values to define the presence of inotropic reserve: as previously found with a threshold $\geq 2\%$, the proportion of regions with inotropic reserve did not differ among normal (0.21), match viable (0.25) and infarcted regions (0.18), whereas it was higher (0.38) in mismatch viable regions.

In regions with inotropic reserve, Ecc at baseline was $12\pm 7\%$, $6\pm 4\%$, $3\pm 3\%$ and $7\pm 6\%$ for normal, match viable, infarcted and mismatch viable regions respectively ($p<0.01$) (Figure 17). In these regions, the extent of the functional changes after dobutamine ($\text{Ecc}_{\text{dobu}} - \text{Ecc}_{\text{at rest}}$) showed a trend towards lower values in infarcted regions (median = 3%, vs 4% for normal and 5% for match viable and mismatch viable; $p=0.06$) (Figure 17).

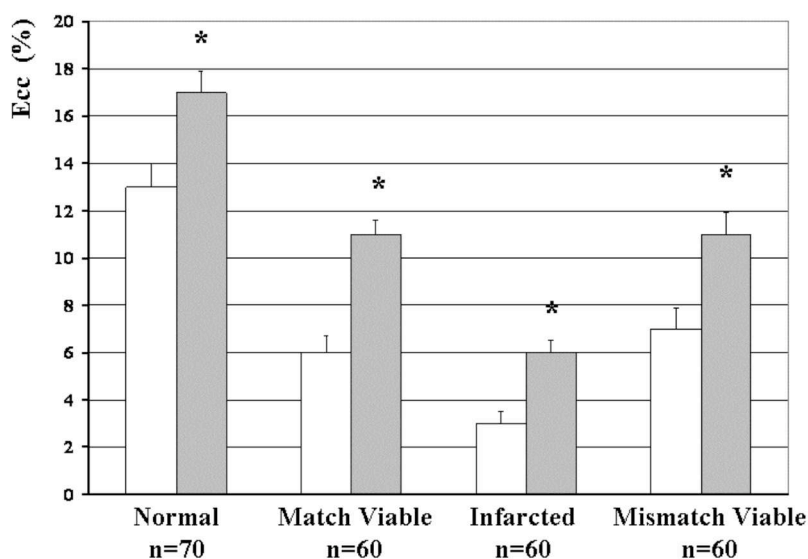


Figure 17: Circumferential shortening (Ecc; %) at baseline (white bars) and after $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ infusion of dobutamine (grey bars) in regions with inotropic reserve and characterized by different PET-patterns. * $p<0.01$ vs baseline values.

The 354 regions without inotropic reserve had, for each PET-pattern, similar Ecc at baseline compared to those with demonstrable inotropic reserve ($13\pm 6\%$, $8\pm 4\%$, $5\pm 4\%$ and $8\pm 5\%$ for normal, match viable, infarcted and mismatch viable respectively) and the extent of the changes after dobutamine did not differ significantly among PET-patterns (median=-1% for each of them).

Inotropic reserve within each PET-pattern

At each PET-pattern, regions were divided according to contractile performance at rest into 3 categories: the 25% of regions showing highest Ecc (category H), the 25% of regions showing lowest Ecc (category L), and the 50% of regions showing intermediate Ecc (category I). For each PET-pattern, we analyzed the presence of inotropic reserve and the extent of the changes after dobutamine at each of the three categories. For normal, match viable and infarcted regions, the proportion of regions with inotropic reserve was higher in the category showing lowest Ecc (category L) (Figure 18 and Table 5). Moreover, the extent of the changes after dobutamine was higher in category L (Table 5). Conversely, in mismatch viable regions no differences were found between the three categories regarding both, the presence of inotropic reserve and the extent of the changes after dobutamine stimulation (Figure 18 and Table 5). For each PET-pattern, no differences were found in perfusion between categories (Table 5).

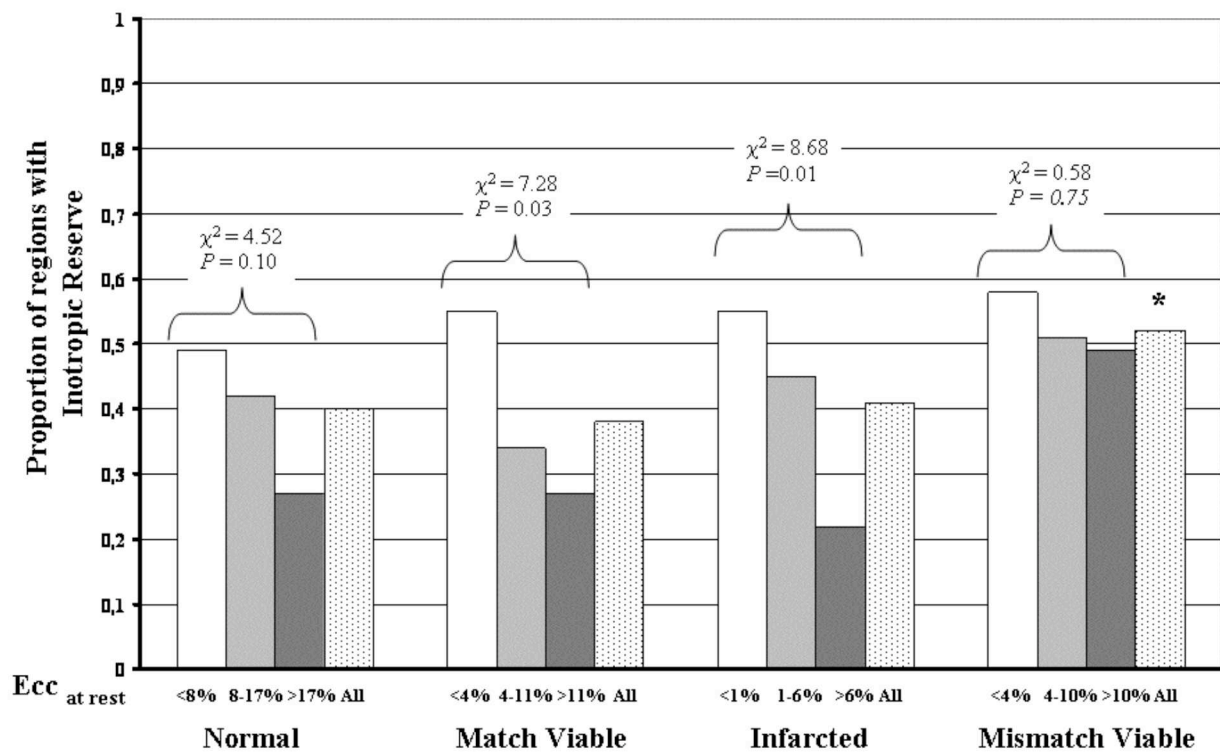


Figure 18: Proportion of regions showing inotropic reserve at different levels of contractile performance at rest. At each PET-pattern, regions were grouped according to Ecc at rest in those showing high Ecc (white bars), low Ecc (black bars) and intermediate Ecc (grey bars). Dotted bars represent the proportion of regions with inotropic reserve in a given PET-pattern. In mismatch viable regions, the presence of inotropic reserve is not related to the level of resting circumferential shortening. * = $\chi^2 = 7.9$, $p=0.048$ (comparison between all regions).

PET-pattern	Category High	Category Int	Category Low	<i>p</i>
Normal				
Proportion of regions with inotropic reserve	0.27 (12/44)	0.42 (37/88)	0.49 (21/43)	$\chi^2 = 4.52$ $p = 0.10$
Median of (Ecc _{dob} -Ecc _{rest}) (regions with inotropic reserve)	3%	4%	5%	$p = 0.10$
Median of %H ₂ ¹⁵ O (regions with inotropic reserve)	96%	103%	96%	NS
Match Viable				
Proportion of regions with inotropic reserve	0.27 (11/40)	0.34 (27/79)	0.55 (22/40)	$\chi^2 = 7.28$ $p = 0.03$
Median of changes after dobutamine (Ecc _{dob} -Ecc _{rest})	4%	5%	7%	$p = 0.02$ Cat I \neq Cat III
Median of (Ecc _{dob} -Ecc _{rest}) (regions with inotropic reserve)	80%	79%	80%	NS
Infarcted				
Proportion of regions with inotropic reserve	0.22 (8/37)	0.45 (34/76)	0.55 (18/33)	$\chi^2 = 8.68$ $p = 0.01$
Median of (Ecc _{dob} -Ecc _{rest}) (regions with inotropic reserve)	3%	4%	5%	$p = 0.03$ Cat I \neq Cat III
Median of %H ₂ ¹⁵ O (regions with inotropic reserve)	54%	47%	39%	$p = 0.13$
Mismatch Viable				
Proportion of regions with inotropic reserve	0.49 (17/35)	0.51 (35/68)	0.58 (19/33)	$\chi^2 = 0.58$ $p = 0.75$
Median of (Ecc _{dob} -Ecc _{rest}) (regions with inotropic reserve)	5%	5%	4%	NS
Median of %H ₂ ¹⁵ O (regions with inotropic reserve)	75%	71%	68%	NS

Table 5. Inotropic reserve at different levels of contractile performance. In normal, match viable and infarcted, the regions with highest circumferential shortening (Category High) showed a trend towards a lesser inotropic response to dobutamine stimulation. Such behaviour was not present in mismatch viable regions.

IV. DISCUSSION

The major findings of this study are that in severe CAD, the presence of inotropic reserve evaluated by midmyocardial changes after dobutamine does not relate to myocardial perfusion at rest. At a similar level of perfusion, the presence of inotropic reserve is inversely related to contractile performance at rest, but our results suggest that it may not be true for hibernating myocardium (mismatch viable regions).

Inotropic reserve at different PET-patterns

In this study, two thresholds were used to determine the presence of inotropic reserve after dobutamine and, in both cases, the proportion of regions with inotropic reserve did not differ among normal, match viable and infarcted regions. These regions were characterized by different perfusion (and glucose uptake, by definition), and we concluded that in regions with normal or concomitant reductions in perfusion and glucose uptake the presence of inotropic reserve assessed by midventricular changes in circumferential shortening does not relate to myocardial perfusion at rest. Yet, the extent of the changes after dobutamine showed a trend towards lower values in severely injured regions, suggesting that it likely depends on resting perfusion.

Our results show that ischemic midmyocardial tissue is able to preserve cellular integrity and to respond to inotropic stimulation. The ability to retain cellular integrity even in severely hypoperfused regions was anticipated in a tagged-MRI study in patients with first anterior infarction. In this population of patients, Bogaert et al. (Bogaert, 1999) studied circumferential shortening after reperfusion in two transmural levels defined as subendocardial and subepicardial. They found that in match regions the functional damage of the myocardium was similar for all layers one week after reperfusion. Moreover, they observed a large recovery in subepicardial layers of severely injured match regions (blood flow < 50% by PET) (Bogaert, 1999). These findings suggest the presence of viable tissue even in regions with a high degree of transmural infarction -not detectable by PET- where preserved contractile material could likely respond to inotropic stimulation.

No studies investigated whether the presence of intramyocardial inotropic reserve relates to myocardial perfusion at rest in CAD. Conversely, some works attempted to evaluate the relationship between full wall thickening changes after inotropic stimulation and the level of regional perfusion at rest. Dobutamine-echocardiography studies in conjunction with either PET (Melon, 1997; Panza, 1999) or SPECT (Pace, 2001) showed that a positive inotropic response is

more likely to occur in regions with preserved rather than reduced perfusion. On the contrary, the inotropic reserve detected by MRI during low dose dobutamine was not associated with myocardial perfusion measured in terms of the MIBI uptake (Dendale, 1997). All these results were observed among large dysfunctional regions in which the analysis of myocardial thickening was semiquantitative. Importantly, echocardiographic works were done in chronic CAD patients, whereas MRI evaluations were done soon after first myocardial infarction. Since extensive wall thickening results from interaction between epicardial and endocardial fibers (cross-fiber shortening phenomenon) (Rademakers, 1994; Waldman, 1988), it is conceivable that such an interaction could be greatly modified in the set of chronic CAD in which alterations in the connective tissue matrix are well established (Cleutjens, 1999).

Inotropic reserve within each PET-pattern

A significant linear correlation was shown between circumferential shortening at rest and the level of regional perfusion. In normal and match regions such a correlation reflects that contractile performance relies to the oxygen supply and to the amount of necrosis caused by an insufficient oxygen supply (in match regions). Thus, despite the considerable scatter in this correlation, it could be stated that in general contractility at rest is “fixed” by myocardial perfusion. The inotropic reserve after inotropic stimulus must depend on the presence of regional flow response (Gallagher, 1983b) and the amount of necrotic tissue (Skopicki, 1996). Among regions with similar perfusion a similar amount of necrotic tissue could be expected and so, it could be assumed that the open window for a sustained contractile response after dobutamine infusion is fixed by the regional capacity to raise perfusion. Consequently, our findings let hypothesize that in regions having a relative high contractile performance for a given level of regional perfusion, a little room exist for improvement after dobutamine. Such reasoning could explain why a positive inotropic response is more likely to be present in regions with lowest contractile performance at rest and, moreover, the fact that the extent of the changes in those regions was higher.

In our study mismatch viable regions (a reliable PET sign of hibernation) showed similar perfusion and contractile performance at rest that match viable regions, but a higher presence of inotropic reserve. Moreover, in mismatch viable regions the presence of inotropic reserve and the extent of the changes after dobutamine were not related to resting circumferential shortening. In fact, we found a relatively high proportion of hibernating regions with inotropic reserve whatever the level of contractile performance was. Such a difference could be explained if considering hibernation as a protective mechanism that helps to maintain cellular integrity by down-regulating contractile performance as an adaptation to reduced perfusion. Differently to match regions in

which hypoperfusion leads to contractile dysfunction and necrosis, in hibernating myocardium the hypoperfusion leads to contractile dysfunction as a way to minimize necrosis (Depre, 1995; Fallavollita, 2001). This down-regulated contractile performance in hibernating myocardium could lead to a larger open window for a functional improvement after dobutamine. Moreover, it has been reported that glucose uptake is increased in hibernating myocardium during dobutamine infusion (Sun, 1996); which represents an additional source of metabolic energy during inotropic stimulation. These considerations could help to explain why a similar proportion of dobutamine responsive regions could be seen at different levels of contractile performance.

Comparison with previous studies

In this study a significant number of normal PET regions did not show inotropic reserve whereas a significant number of infarcted PET regions did.

Our results showing an extensive abnormal dobutamine response in normal PET regions appear consistent with the previous tagged-MRI findings of Geskin et al. (Geskin, 1998) in patients with one-single CAD. These authors found that the extent of the changes in circumferential shortening after dobutamine was two-fold higher in dysfunctional regions than in normally contracting regions (this group must partially contains normal PET regions). Moreover, many echocardiographic works (Melon, 1997; Sawada, 1997; Skopicki, 1996; Sun, 1996; van den Heuvel, 2002) also reported an attenuated or absent inotropic response in a non negligible proportion of normal PET regions. Thus, it has been observed that ~ 45% of dysfunctional regions with normal perfusion and glucose uptake were not able to normally respond to dobutamine stimulation (Melon, 1997; Sawada, 1997). In CAD patients with severe left ventricular dysfunction, normal regions supplied by non-stenotic vessels have been found to shown a decreased myocardial blood flow reserve, increased left ventricular wall stress and the absence of inotropic reserve in 59% of them (van den Heuvel, 2002). Skopicki et al. (Skopicki, 1996) focused the study of normal PET regions with normal resting wall motion in severe CAD. They observed that the amount of these regions supplied by a patent coronary vessel did not differ significantly between those that contracted normally with dobutamine and those that did not, which is concordant with our observation of no significant changes after dobutamine in control regions supplied by patent arteries. These authors conclude that the absence of dobutamine response is only partially explained by the inability of normal regions to increase blood flow (Skopicki, 1996), and they attribute a major role to the tethering effect (Homans, 1985) for explaining this lack.

In infarcted PET regions, the presence of inotropic reserve by tagged-MRI was found higher than that usually reported by echocardiography (Melon, 1997; Meza, 1997). In a recent

work, Kramer et al. (Kramer, 2002) compared the qualitative response to dobutamine by echocardiography with the quantitative response of tagged-MRI after reperfused myocardial infarction. These authors used a high threshold ($\geq 5\%$ in circumferential shortening after dobutamine) to define the presence of inotropic reserve in regions showing depressed circumferential shortening at rest ($4 \pm 1\%$), and they observed that more regions were identified as viable by dobutamine-tagged-MRI than by dobutamine-echocardiography (Kramer, 2002). So, it is conceivable that the evaluation of intramyocardial changes after dobutamine as well as the use of a more sensitive technique (i.e., tagged-MRI) could detect a great functional improvement in severely injured regions. It is also possible that such results could partially be explain by some methodological shortcomings, such the inability of PET to determine the transmuralty of infarction and the lower reliability of PET measurement in regions having small wall thickness and low tracer activity. In addition, a positive dobutamine response in the midmyocardium of regions having subendocardial damage could contribute to the discrepancy between the presence of contractile reserve and the presence of necrosis by PET (Sklenar, 1994).

Technical considerations and limitations

Few studies (Geskin, 1998; Kramer, 2002) examined the use of low dose dobutamine-tagged-MRI in patients with less extensive CAD. In patients with single vessel CAD and recent reperfused myocardial infarction, Geskin et al.(1998) evaluated the ability of low dose dobutamine-tagged-MRI to predict functional recovery at 8 weeks. In contrast to our study, their analysis was centred on dysfunctional regions at rest and they considered the mean normal response in circumferential shortening after dobutamine ($\geq 5\%$) to detect inotropic reserve (Geskin, 1998). In our study, the analysis was related to regional PET patterns independently of the regional functional performance, and a moderate threshold was considered to define the presence of inotropic reserve. Thus, our analysis design was intended to address the entire PET spectrum and to overcome the difficulty of a consistent definition of “normal function” in CAD. In addition, the evaluation of some functional increase after dobutamine is a more useful endpoint as some myocardial regions (e.g., infarcted) are very unlikely to have a normal inotropic reserve.

The circumferential shortening was chosen to evaluate systolic function because: a) it is the most widely used tagged-MRI parameter and the variability of the measure is less than that of the others parameters and, b) it provides the largest contribution to the LVEF (Bogaert et Rademakers, 2001).

The computation of circumferential shortening from tagged images was done at the midmyocardial layer location, which contribute to avoid potential segmentation errors than can

occur near the endocardial and epicardial interfaces. In addition, this choice was intended to achieve correct matching between MRI and PET data.

A potential limitation is the use of a single low dose of dobutamine that could theoretically mask the biphasic response using high doses. However, two tagged-MRI works (Power, 1997; Scott, 1999) evaluating the effect of dobutamine in normal subjects found that circumferential shortening as well as other functional parameters increased uniformly from baseline to 10 $\mu\text{g/kg/min}$ dobutamine infusion and then did not increase further. Thus, even if this pattern of dobutamine response could be somewhat altered in CAD, these findings suggest that the use of low dose dobutamine did not greatly distort the accuracy of our results.

V. COMMENTAIRES

Notre étude en évaluant le raccourcissement circonférentiel intramyocardique sous stimulation bêta-adrénergique montre l'absence de relation entre la présence de réserve inotropique et la perfusion régionale. Les études préalables en échocardiographie ont mis en relation la réserve inotropique - évaluée par la mesure de l'épaississement transmural - et la perfusion (Melon, 1997; Pace, 2001; Panza, 1999), mais cette hypothèse n'a pas été confirmée par IRM (Dendale, 1997). Néanmoins, il nous semble que ces différences ne doivent pas être interprétées comme contradictoires, mais comme étant le résultat de l'évaluation des paramètres qui reflètent des aspects distincts de la contraction du myocarde à différents moments de l'implantation de la fibrose myocardique. Ainsi, il est possible que l'étude en IRM de Dendale et col. (Dendale, 1997), réalisée peu après un premier infarctus (9 ± 2 jours), ne montre pas les altérations espérées de l'épaississement transmural secondaires à une fibrose bien établie (Cleutjens, 1999). Par contre, les études par échocardiographie ont été menées chez des patients coronariens chroniques, où il est probable que le développement de la fibrose ait abouti à une profonde altération des mécanismes entraînant un large épaississement de la paroi myocardique («cross-fiber shortening », (Rademakers, 1994)). A son tour, notre étude chez des patients coronariens chroniques porte sur l'évaluation intramyocardique de la réserve contractile. Cette étude montre que, dans la maladie coronarienne sévère, la capacité de réponse intramyocardique à la stimulation inotropique est conservée, même dans les territoires caractérisés par la TEP comme ayant un sévère défaut de perfusion.

L'IRM de « tatouage » a permis d'affiner l'analyse de la distribution de la réserve inotropique parmi des territoires non hibernants ayant un niveau similaire de perfusion, en montrant que la présence et l'étendue de celle-ci est accrue dans les régions moins contractiles au repos. A son tour, le couplage entre la perfusion et le métabolisme glucidique a décelé les territoires hibernants. Ces territoires ont montré une réponse inotropique caractéristique : supérieure aux autres territoires et non associée à la fonction contractile au repos. La compréhension plus approfondie de ce phénomène nécessitera l'apport d'études plus approfondies. En particulier, l'étude chez l'Homme de la réserve de perfusion dans les territoires avec une réponse positive à la dobutamine pourrait contribuer à expliquer nos résultats.

Nous avons aussi constaté une discordance profonde entre la présence de viabilité par la TEP (« viabilité métabolique ») et celle décelée par la présence de réserve contractile intramyocardique sous dobutamine (« viabilité fonctionnelle »). Cette observation, en accord avec

les dernières études publiées (Pagano, 1998; Pasquet, 1999), est vraisemblablement liée au fait que ces deux techniques portent sur l'évaluation des différents aspects de la viabilité myocardique.

Enfin, l'évaluation quantitative des déformations intramyocardiques durant le battement cardiaque a mis en évidence les implications de la perfusion sur la fonction contractile au repos dans le cadre de la maladie ischémique. Des études expérimentales ont montré le couplage entre la perfusion (mesurée par microsphères) et la fonction contractile (évaluée par sonomicrométrie) chez des chiens soumis à différents degrés de sténoses aiguës (Gallagher, 1980 ; Gallagher, 1983b; Vatner, 1980). Toutefois, cette relation n'a jamais été observée de façon concluante chez des patients avec ischémie myocardique chronique. Plusieurs auteurs ont rapporté que la proportion de régions dysfonctionnelles augmente dans les territoires hypoperfusés et que les scores qualitatifs pour évaluer la fonction contractile sont liés à la perfusion (Di Carli, 1998; Melon, 1997 ; Sawada, 1997). Par contre, tandis que Panza et col. (1999) ont trouvé une corrélation modérée ($r=0.49$) entre la perfusion régionale (par TEP) et l'épaississement transmural systolique (par échocardiographie), cette corrélation n'a pas été observée en mesurant l'épaississement transmural par IRM (Perrone-Filardi, 1992). Il faut remarquer que dans notre étude la corrélation entre le raccourcissement circonférentiel et les deux, la perfusion ($r=0.49$) et le métabolisme glucidique ($r=0.58$), bien que significative, présente une large variabilité. Cette variabilité suggère que la fonction contractile est fortement influencée par des facteurs autres que la perfusion, tel le « tethering effect » (Homans, 1985), le stress pariétal ou le degré de transmuralité de l'infarctus.

L'étude de la concordance entre la présence de réserve contractile intramyocardique et l'amélioration de la fonction contractile après revascularisation présente un intérêt évident et fait partie des perspectives de recherche de notre laboratoire. En conséquence, une étude pilote chez des patients coronariens chroniques ayant subi une revascularisation chirurgicale est en cours de réalisation. Nous présenterons ensuite les résultats faisant partie de ce travail.

ARTICLE 3

**Intramyocardial functional outcome after revascularization
and preoperative inotropic reserve and PET findings.
A preliminary study in severe CAD**

A. Mazzadi ; M. F. Janier ; B. Brossier ; X. André-Fouët ; D. Revel ; P. Croisille. Soumis à
Radiology (janvier 2004).

ABSTRACT

Background: in coronary artery disease (CAD) it has been shown that intramyocardial inotropic reserve assessed with tagged magnetic resonance imaging (tagged-MRI) is quite homogeneous among different positron emission tomography (PET)-patterns reflecting the consequences of the ischemic injury. We aimed to delineate the relationship between preoperative values of intramyocardial inotropic reserve at different PET-patterns of perfusion and glucose uptake and intramyocardial functional outcome after surgical revascularization in severe CAD. **Methods and Results:** Eleven patients underwent preoperative tagged-MRI (baseline/ $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ of dobutamine) and $\text{H}_2^{15}\text{O}/^{18}\text{FDG}$ -PET; and postoperative resting tagged-MRI. Regional midmyocardial circumferential shortening (Ecc; %) and PET-patterns (normal, match viable, mismatch viable, infarcted) were assessed in 3 tagged-MRI/PET short-axis slices. Ecc at baseline ranged from $12 \pm 6\%$ to $8 \pm 5\%$ and $4 \pm 4\%$ in normal, match viable and infarcted ($p < 0.05$), and was $8 \pm 5\%$ in mismatch viable regions. Over all the 393 studied regions, 176 of them showed preoperative inotropic reserve under dobutamine, but 218 showed postoperative functional improvement. Postoperative functional improvement was less common in infarcted regions (41% of them vs ~60% in the other PET-patterns), but in regions with inotropic reserve the extent of improvement was similar among PET-patterns (~6%). Postoperative functional improvement occurred in 53% of all (normal, match viable, mismatch viable) regions without inotropic reserve. **Conclusions:** In severe CAD, revascularization affords an intramyocardial functional benefit greater than expected from evaluation of intramyocardial inotropic reserve. Postoperative functional improvement in viable PET regions without inotropic reserve suggests that factors other than regional amelioration in perfusion contribute to such a functional improvement.

Key words: tagged magnetic resonance imaging; positron emission tomography; revascularization; inotropic reserve; dobutamine.

I. INTRODUCTION

The identification of viable myocardium in patients with coronary artery disease (CAD) is a critical factor in guiding decisions regarding revascularization. Detection of viability by positron emission tomography (PET) was the first method used to predict functional outcome after revascularization in CAD and it is generally based on the assessment of glucose metabolism and perfusion (Mazzadi, 2003b). In recent years, several studies have focused on dobutamine stress testing for detection of viability in CAD. Such studies are based on the principle that dobutamine can induce a sustainable functional improvement if myocardium is viable (so, if myocardium is able to raise regional perfusion under stimulation) (Hendel, 2003). These works were currently done by measuring systolic wall thickening changes under dobutamine with echocardiography (Pasquet, 1999; Schinkel, 2003) or magnetic resonance imaging (MRI) (Dendale, 1997; van Dijkman, 2002). Nevertheless, the thickening of the full wall is a global indicator of the contractile performance and it does not inform about the intramyocardial behavior at different transmural sites (Rademakers, 1994; Waldman, 1988). Since intramyocardial deformation could be quantified by measuring transmural strains with tagged magnetic resonance imaging (tagged-MRI) (Zerhouni, 1988; Croisille, 2000; Clarysse, 2002), we recently evaluated in severe CAD patients the relationship between tagged-MRI values of intramyocardial strains under low dose dobutamine and corresponding PET-patterns of perfusion and glucose uptake (Mazzadi, 2004). We found that the presence of inotropic reserve evaluated by midmyocardial changes under dobutamine does not relate to resting myocardial perfusion assessed with PET. Thus, our work highlighted a profound discordance between dobutamine-tagged-MRI and PET criteria of viability.

In the present study, we aimed to delineate the relationship between preoperative values of intramyocardial inotropic reserve at different PET-patterns of perfusion and glucose uptake and intramyocardial functional outcome after surgical revascularization. Therefore, we evaluated by tagged-MRI intramyocardial inotropic reserve under low dose dobutamine and functional outcome after revascularization in relation to myocardial PET-patterns in severe CAD.

II. METHODS

Study design

We studied 11 patients with angiographically documented atherosclerosis ($\geq 70\%$ diameter stenosis) in two or three coronary arteries and left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction LVEF $< 50\%$) (Table 6). Between 1020 days before revascularization all patients underwent tagged-MRI (at baseline and under $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ dobutamine) and PET (perfusion and glucose uptake evaluation) on consecutive days. All patients underwent tagged-MRI at rest 20 ± 5 months after revascularization (Table 6). The pre-operative tagged-MRI and PET parameters were correlated with the results of resting tagged-MRI at follow-up.

Patient data		Angiographic data			LVEF			Follow-up
#	Age/genre (years)	LAD (%DR)	LCx (%DR)	RCA (%DR)	Baseline (%)	Dobutamine (%)	Follow-up (%)	(months)
1	62/M	90	0	90	18	30	30	20
2	62/M	90	90	90	42	60	54	10
3	63/M	80	0	80	22	34	32	28
4	68/F	90	100	70	23	32	34	17
5	47/M	70	0	80	41	50	48	20
6	42/M	100	0	80	34	43	41	20
7	69/F	100	0	100	48	60	58	25
8	52/M	70	90	100	16	26	24	19
9	38/M	100	80	100	25	38	40	26
10	49/M	100	0	70	30	44	40	13
11	36/M	100	0	90	17	35	33	21
Mean	53\pm12				29\pm11	41\pm12	39\pm10	20\pm5

Table 6. Population characteristics. LVEF, left ventricular ejection fraction; %DR, diameter reduction; LAD, left anterior descending coronary artery; LCx, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery.

MR imaging

Patients were examined on a 1.5 T MR unit (Vision, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) with gradient amplitude of 25 mT.m^{-1} and a phased array chest coil. After localization of the long axis of the left ventricle using an ungated multiplane localizing image set, short-axis cine views were first obtained to assess global cardiac function parameters at rest. Cine-MR acquisitions

were obtained using an end-inspiratory breath-hold segmented k-space echo-gradient sequence. Imaging parameters were: 28 cm field of view; 8 mm slice thickness; 8mm slice spacing; repetition time= 80 msec; echo time = 4.8 msec; 20 ° flip angle; 5- to 7-line segmentation, 256x140 image matrix interpolated to 256x256 for display; one signal acquired using echo sharing.

Tagged-MR acquisitions were performed at three short-axis locations: basal, midventricular and apical location. These locations were selected on a end-diastolic 2 chamber long-axis cine view.

Tagged-MR images at rest (Figure 14, a) were obtained using a breath-hold segmented k-space tagged turboflash sequence with a grid tagging pattern. Imaging parameters were the same as cine-MRI acquisition, using a 7 mm tag line separation. Each breath-hold acquisition took 16 to 25 heartbeats. Then, after a 10-15 min dobutamine infusion at $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, cine-MR and tagged-MRI (Figure 14, b) were repeated using the same imaging protocol. Single-lead ECG, blood pressure and pulse oxymetry were monitored during the study. MRI studies lasted 45 minutes.

Post-operative tagged-MRI was performed using the same at rest protocol.

LVEF assessment

The first frame in each series was determined as the end-diastolic frame, and the image with the smallest ventricular volume was defined as the end-systolic frame. For LVEF calculation, the endocardial and epicardial contours of the end-diastolic and end-systolic frames of the left ventricle were traced using the Argus software version VA50A (Siemens).

PET imaging

PET studies were performed on a Siemens/ECAT EXACT HR⁺ 63 slices whole-body tomography (Brix, 1997).

Perfusion assessment

H_2^{15}O (185 MBq) was injected intravenously over 10s. Acquisition lasted 5 min and emission scans were reconstructed in a 128x128 matrix using a Hanning filter with a cutoff frequency of 0.15 mm^{-1} . Scan sequence consisted of 22 frames: 10 images x 4s; 2 x 10s; 6 x 20s and 4 x 30s.

Glucose uptake assessment

^{18}F FDG studies were performed under hyperinsulinemic euglycemic clamp (DeFronzo, 1979). One hour after H_2^{15}O studies, ^{18}F FDG (2 MBq.kg^{-1}) was administered as an intravenous

bolus. ^{18}F FDG emission scans were reconstructed in a 128×128 matrix, using a Hanning filter (cutoff frequency of 0.18 mm^{-1}). Transaxial resolution was 8 mm at the center of the field of view. ^{18}F FDG reconstruction provided a dynamic series: 6 images x 10 s; 12 x 30 s; 13 x 60 s and 20 x 120 s. Static ^{18}F FDG images were reconstructed from 45 to 60 min slices.

Image Analysis

Tagged images (Figure 14) were processed using the Findtags software program on a Silicon Graphics workstation.

We reported strain changes between the reference state (end diastole) and the deformed state (end systole) by the use of the fractional changes (%) in length for normal strain in the circumferential direction (Ecc, circumferential shortening). A positive value stands for compression between two material points (shortening), while negative values reflect strain elongation (stretching). Midmyocardial transmural location was chosen to evaluate systolic function at each of the three predefined short-axis locations (apical, midventricular, and basal) (Fig. 15, a).

Factor Analysis of Medical Image Sequences (FAMIS) (Di Paola, 1982) was applied to H_2^{15}O -PET dynamic series to obtain myocardial factor images which represent relative perfusion (Ahn, 2001; Janier, 2002) (Figure 15, d). FAMIS computation was performed on H_2^{15}O short-axis slices resulting from the addition of three slices of 2.5 mm. To apply FAMIS to these resulting slices, aggregates were generated as square clusters 2×2 pixels wide. Three factor images were systematically extracted and corresponded to the right and left ventricle cavities and the left myocardium (Figure 15, d).

Images Registration

Baseline and follow-up short-axis MR slices were matched by use of anatomic landmarks such as RV insertion sites, papillary muscle location, and relative apex-to-base location as determined on a long-axis localizer view (Figure 15, a).

H_2^{15}O and static- ^{18}F FDG PET volumes were realigned to generate short-axis slices suitable for matched correlation with the three baseline short-axis MR images.

Registration was performed on PET slices resulting from the addition of three slices of 2.5 mm. Circumferential registration (in-plane registration) between MR strain slices (8mm) and PET slices (7.5 mm) (Figure 15, b, c, d) was carefully achieved taking into account relative apex-to-base location (from long-axis localizer view) and by matching landmark locations.

Data Analysis and Interpretation

The preoperative analysis was performed on 4 sets of images: tagged-MRI images at baseline and after dobutamine (for functional analysis) and myocardial factor images and static- ^{18}F FDG images (for perfusion and glucose uptake).

At follow-up, tagged-MRI images at rest were available. Therefore, for each patient a regional profile of function (at baseline, after dobutamine and at follow-up) as well as of perfusion and glucose uptake was available at the three short-axis locations (Figure 15, bottom).

Twelve regions per short-axis slice were drawn on the corresponding static- ^{18}F FDG image (Figure 15, c) using an automated sectorization procedure. These regions were then superimposed on the corresponding myocardial factor image (Figure 15, d).

Ecc in midmyocardial transmural location was evaluated at baseline, after dobutamine and at follow-up in the 12 PET corresponding regions at each of the three short-axis locations.

To compute the relative perfusion ($\%\text{H}_2^{15}\text{O}$) and the relative glucose uptake ($\%\text{F}$ FDG), 2-3 regions per patient were selected as controls using the information from angiography, circumferential shortening and perfusion. Selection of control regions was restricted to basal and midventricular slices and only territories with no angiographic stenosis on the supplying artery were considered. Among all studied regions in a given patient, regions selected as control had to belong to the group of the seven regions with best Ecc and perfusion. Moreover, perfusion normality was checked in the pre-selected control regions by computing absolute myocardial blood flow using a one compartment kinetic model (Bergmann, 1989).

Regions were classed according to previously described classical PET-patterns (vom Dahl, 1994; Bogaert, 1999; Mazzadi, 2004): normal ($\%\text{F}$ FDG ≥ 90 ; $\%\text{F}$ FDG $\%\text{H}_2^{15}\text{O} \leq 1.2$), match viable ($55 \leq \%\text{F}$ FDG < 90 ; $\%\text{F}$ FDG $\%\text{H}_2^{15}\text{O} \leq 1.2$), infarcted ($\%\text{F}$ FDG < 55 ; $\%\text{F}$ FDG $\%\text{H}_2^{15}\text{O} \leq 1.2$) and mismatch viable ($\%\text{F}$ FDG $\%\text{H}_2^{15}\text{O} > 1.2$).

The percentage of variability (Bogaert, 1999) between two tagged-MRI repeated measures of Ecc in myocardial regions from healthy volunteers ($n=4$) ranged between 4 and 10%. A threshold of twice the Ecc represented by the percentage of variability (i.e.; 2% changes in Ecc) was used to define the presence of inotropic reserve under dobutamine ($\text{Ecc}_{\text{baseline}} - \text{Ecc}_{\text{Dobu}} > 2\%$) or the presence of a significant functional improvement after revascularization ($\text{Ecc}_{\text{follow-up}} - \text{Ecc}_{\text{baseline}} > 2\%$).

Statistical Analysis

Linear regressions were fitted by the least squares method. Paired t test was used to compare LVEF values. Normal distribution of data and SD were tested using the Kolmogorov-

Smirnov test and the equal variance test, respectively. ANOVA and subsequently a Tukey test for multiple comparisons were performed to compare mean values. If normality test failed when comparing mean values, Kruskal-Wallis ANOVA on Ranks was performed. In this case, the median instead of the mean of the groups was displayed.

Proportions were analyzed using a Chi-squared goodness of fit test (χ^2).

Data are displayed as mean \pm SD. $p < 0.05$ was interpreted as statistically significant.

III. RESULTS

Population

Eleven patients were studied before and after surgical revascularization (Table 6). Seven patients had two-vessel and 4 three-vessel coronary artery disease. Seven patients had diabetes, 4 had hypertension, and 4 hypercholesterolemia. During revascularization, the 11 patients received 24 grafts (19 arterial grafts and 5 vein grafts); 7 of 11 patients received only arterial grafts (patients 1, 4, 7-11). No clinical evidences of myocardial ischemia were observed between preoperative and follow-up imaging studies.

Preoperative LVEF was $29 \pm 11\%$ at baseline (vs $41 \pm 12\%$ following a $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ infusion of dobutamine; $p < 0.01$). At baseline, the rate-pressure product at the initiation of the tagged-MRI study ($9944. \pm 1481 \text{ mmHg.min}^{-1}$) differ significantly from that recorded 10 minutes after the beginning of dobutamine infusion ($11681 \pm 1643 \text{ mmHg.min}^{-1}$, $p < 0.01$).

At follow-up, LVEF was $39 \pm 10\%$ ($p < 0.01$ vs baseline) and the LVEF had increased in all patients by a mean of $11 \pm 3\%$ (range 7-16%; Table 6). A significant linear correlation ($r = 0.72$; $p < 0.01$) was found between the changes in LVEF, at rest and after infusion of dobutamine, before revascularization ($\text{LVEF}_{\text{Dobu}} - \text{LVEF}_{\text{baseline}}$) and the changes in LVEF, at rest, between baseline (before revascularization) and follow-up ($\text{LVEF}_{\text{Follow-up}} - \text{LVEF}_{\text{baseline}}$) (Figure 19).

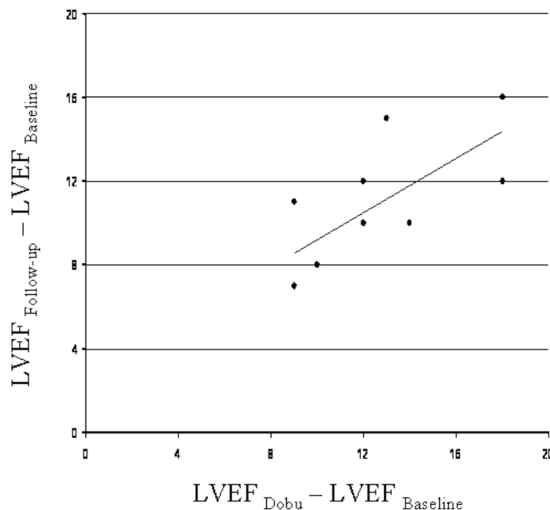


Figure 19: Linear correlation between changes in left ventricular ejection fraction after dobutamine ($\text{LVEF}_{\text{Dobu}} - \text{LVEF}_{\text{Baseline}}$) and changes observed at follow-up ($\text{LVEF}_{\text{Follow-up}} - \text{LVEF}_{\text{Baseline}}$). Linear correlation was $y = 0.6x + 2.7$.

Circumferential shortening at baseline and PET-patterns

Of 396 regions, 36 per patient, 393 had data suitable for comparative tagged-MRI and PET analysis at the three predefined set points (baseline, dobutamine, and follow-up).

Based on H_2^{15}O and ^{18}FDG -PET images, 136 regions were defined as normal, 96 match viable, 78 mismatch viable and 83 necrotic. In the 27 normal regions selected as controls, absolute perfusion at baseline averaged $0.95 \pm 0.22 \text{ ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$. In these control regions, circumferential shortening Ecc at baseline was $16 \pm 4\%$, and did not change significantly under dobutamine ($17 \pm 5\%$) or at follow-up ($16 \pm 4\%$) (NS).

Among normal, match viable and infarcted regions, a positive linear correlation was found between regional values of Ecc at baseline and both perfusion ($r=0.43$; $p<0.01$) and glucose uptake ($r=0.53$; $p<0.01$).

At baseline, Ecc ranged from $12 \pm 6\%$ to $8 \pm 5\%$ in normal and match viable respectively ($p<0.05$), and was $4 \pm 4\%$ in infarcted regions ($p<0.05$ vs normal and match viable). Ecc for mismatch viable regions ($8 \pm 5\%$) differed significantly from both normal and infarcted regions ($p<0.05$).

Inotropic reserve and functional improvement at follow-up

As previously described (Mazzadi, 2004), the proportion of regions with inotropic reserve (Ecc increased under dobutamine $> 2\%$ from baseline) differed significantly as a function of PET-patterns ($\chi^2=10.6$; d.f. 3; $p=0.01$): the highest proportion was observed in mismatch viable regions (60%), whereas the proportion did not differ significantly between normal (43%), match viable (37%), and infarcted (43%) regions.

The proportion of regions showing functional improvement at follow-up (Ecc increased by $>2\%$ from preoperative baseline values) also varied according to PET-patterns ($\chi^2=9.6$; d.f. 3; $p=0.02$): a lower proportion (41%) was found in infarcted regions, whereas the proportions were similar for normal (57%), match viable (59%), and mismatch viable (62%) regions.

Over all the 393 studied regions, 176 of them showed preoperative inotropic reserve, but 218 showed postoperative functional improvement.

Of 176 regions with inotropic reserve (Figure 20), 115 of them demonstrated postoperative functional improvement. A significant correlation was found between Ecc under dobutamine and Ecc at follow-up among regions with inotropic reserve ($y=0.65x-0.03$; $r=0.68$; $p<0.01$) (Figure 21). In these 176 regions, the mean extent of the functional changes at follow-up ($\text{Ecc}_{\text{follow-up}} - \text{Ecc}_{\text{baseline}}$) did not differ between regions graded viable by PET (normal, match viable and mismatch viable),

but they were slightly lower in infarcted regions ($p < 0.05$ vs mismatch viable) (Figure 20). Nevertheless, the extent of the Ecc changes at follow-up in regions showing both inotropic reserve and postoperative improvement ($n = 115$) was not less marked in infarcted regions: $6 \pm 3\%$ ($n = 21$) vs $6 \pm 3\%$ for normal ($n = 34$) and match viable ($n = 25$) and $7 \pm 3\%$ ($n = 35$) for mismatch viable regions; (NS).

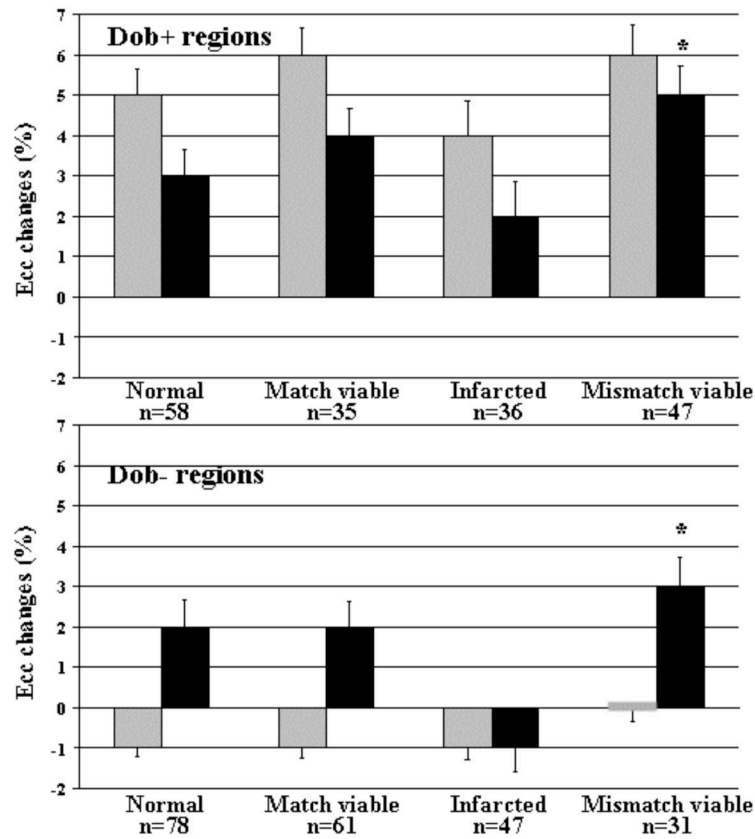


Figure. 20: Ecc changes after dobutamine (grey bars; Ecc_{dobu} - Ecc_{baseline}) and at follow-up (black bars; Ecc_{follow-up} - Ecc_{baseline}) in regions with (Dob+) or without (Dob-) inotropic reserve at different PET-patterns. * $p < 0.05$ vs infarcted regions. Bars represent S.E.M.

Of the 217 regions without inotropic reserve, 103 of them demonstrated postoperative functional improvement. Ninety of these 103 regions (87%) were graded viable by PET (Table 7). Accordingly, in viable PET regions without inotropic reserve the means of the postoperative Ecc changes were positive (Figure 20). On the contrary, the proportion of infarcted regions without inotropic reserve but showing functional improvement at follow-up was lower (28%; Table 7) and the mean of the Ecc changes at follow-up for all the 47 infarcted regions without inotropic reserve was negative ($p < 0.05$ vs mismatch viable; Figure 20). The extent of the changes at follow-up, for

regions without inotropic reserve but with postoperative functional improvement (n=103) was $5\pm3\%$, $5\pm2\%$, $4\pm2\%$ and $7\pm3\%$ for normal, match viable, infarcted and mismatch viable regions respectively ($p<0.05$ infarcted vs mismatch viable).

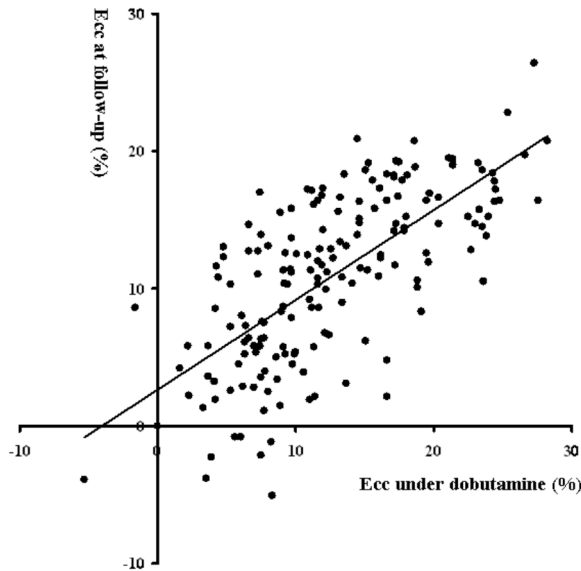


Figure 21 : A significant correlation ($p<0.01$; $r=0.68$) was found between preoperative Ecc under dobutamine and postoperative Ecc at rest.

The sensitivity of low dose dobutamine-tagged-MRI for functional outcome at follow-up was 53%, the specificity 65%, and the agreement 58%. The agreement, the positive predictive value and the negative predictive value were evaluated for each PET-pattern (Table 7).

For regions with functional improvement at follow-up, 184/218 were PET viable (Table 7). Of the 175 regions without functional improvement, 49 of them were infarcted. Therefore, the sensitivity of PET for functional outcome at follow-up was 84%, the specificity 28%, and the agreement 59%.

PET pattern		Improv + #	Improv - #	Agreement %	PPV %	NPV %
Normal n=136	Dob+	34	24	50	59	44
	Dob-	44	34			
Match Viable n=96	Dob+	25	10	56	71	48
	Dob-	32	29			
Infarcted n=83	Dob+	21	15	67	58	72
	Dob-	13	34			
Mismatch Viable n=78	Dob+	35	12	67	74	55
	Dob-	14	17			
Total n=393	Dob+	115	61	58	65	53
	Dob-	103	114			

Table 7. Preoperative inotropic reserve and postoperative functional outcome in relation to preoperative PET-patterns. An important proportion (53%) of regions without inotropic reserve (Dob-) showed functional improvement (Improv+) after revascularization. Most of these regions were defined as viable by PET. PPV: positive predictive value of dobutamine-tagged MRI; NPV : negative predictive value.

IV. DISCUSSION

The major findings of this preliminary study are that revascularization affords an intramyocardial functional benefit greater than expected from evaluation of intramyocardial inotropic reserve in severe CAD. Postoperative functional improvement in viable PET regions without inotropic reserve suggests that factors other than regional amelioration in perfusion contribute to such a functional improvement.

Patients with multivessel CAD, severe left ventricular dysfunction and risk factors were enrolled in this study. In all of them the LVEF significantly improved after revascularization, and a good correlation was found between LVEF changes under dobutamine, before revascularization, and changes in LVEF associated with revascularization, as previously described (Pasquet, 2000). Moreover, PET yielded predictive values for functional outcome at follow-up in the range of those previously published (Pagano, 1998; Pasquet, 1999) and mismatch viable regions, a reliable PET sign of viability, behaved as expected regarding the functional impairment at rest, the amount of regions with inotropic reserve and the postoperative functional improvement (Melon, 1997; Pagano, 1998; Schinkel, 2003). In such a population of patients, we found a poor concordance between regions with preoperative inotropic reserve and those showing postoperative intramyocardial functional improvement.

The disagreement between preoperative inotropic reserve and postoperative functional outcome was very marked among regions classed as viable by PET. Normal, match viable and mismatch viable regions accounted for the 87% of regions without inotropic reserve that showed a postoperative functional improvement and thus, the negative predictive value was weak in these regions. In clinical terms this indicates that in viable PET regions a negative response to dobutamine is an unreliable predictor of the functional outcome after revascularization. This finding complements some previous observations. In a similar population of patients undergoing ^{201}Tl -SPECT and dobutamine echocardiography (Pace, 2001), it has been reported that, in akinetic regions with preserved or moderately reduced perfusion, a negative dobutamine response was an unreliable predictor of the functional outcome. In this line, it has been reported that circumferential shortening by tagged-MRI did increase significantly at follow-up in dysfunctional regions that did not respond to dobutamine (Geskin, 1998). We found that regions with normal or moderately reduced perfusion and glucose uptake and showing different levels of circumferential shortening were able to improve rest function after revascularization despite the absence of inotropic reserve. Since dobutamine unresponsive regions likely reflect inability to raise blood flow under stimulation

(Gallagher, 1983a), the postoperative functional improvement in these regions let suppose that factors other the regional amelioration of perfusion after revascularization could play a role in explaining such a functional improvement. For instance, such an improvement may likely be related to postrevascularization changes in mechanical factors affecting systolic function, such as total or partial normalization of wall stress, improvement in left ventricular diastolic compliance (Miller, 1975) or diminished tethering effect (Homans, 1985). In fact, our study shows that revascularization affords a functional benefit greater than expected from dobutamine-tagged-MRI testing and it suggests that factors other than the postoperative regional amelioration in perfusion contribute to such a functional benefit.

The proportion of infarcted regions with postoperative functional improvement was less than for other PET-patterns, but it was in general higher than the previously reported ventriculographic or echocardiographic values (vom Dahl, 1994; Pasquet, 1999; Pace, 2001). Moreover, in infarcted regions showing an intramyocardial functional improvement at follow-up, the extent of such a functional improvement was not less marked than for the other PET-patterns. The ability to retain cellular integrity even in severely hypoperfused regions was anticipated in a tagged-MRI study in patients with first anterior infarction. In such a population of patients, Bogaert et al. (Bogaert, 1999) studied circumferential shortening after reperfusion in two transmural levels defined as subendocardial and subepicardial. One week after reperfusion, they observed a large recovery in subepicardial layers of severely injured match regions (blood flow < 50% by PET)(Bogaert, 1999). Kramer et al. (Kramer, 2000) evaluated microvascular integrity (by contrast-enhanced MRI) and inotropic reserve (by tagged-MRI) in patients with recent myocardial infarction after reperfusion. They observed that both type of regions, those demonstrating normal gadoteridol first pass enhancement (associated with viable myocardium) and those with hypoenhancement (myocardial damage) improved circumferential shortening at follow-up (60% and 47% of regions respectively, NS), regardless of significant functional differences at baseline. Moreover, the extent of such a functional improvement was similar in both groups of regions (Kramer, 2000). These data are consistent with our findings of postoperative functional improvement in infarcted PET regions. Nevertheless, in our study the proportion of infarcted regions with postoperative functional improvement was significantly lower than in viable PET regions. This discrepancy could be related to the fact that regions showing hypoenhancement during contrast-enhanced MRI represent a mixture of viable and non viable tissue, whereas infarcted PET regions more strictly characterize severe myocardial injury. In fact, our study as well as other tagged-MRI works (Bogaert, 1999; Kramer, 2000) suggest the presence of viable tissue even in regions with a high degree of transmural infarction – not detectable by PET- where a substantial postoperative functional

improvement could occur. So, it is conceivable that the evaluation of intramyocardial changes as well as the use of a more sensitive technique (i.e., tagged-MRI) could highlight a great postoperative functional improvement in severely injured regions.

Technical considerations and limitations

Some few studies (Geskin, 1998; Kramer, 2002) examined the use of dobutamine-tagged-MRI in non-severe CAD. In patients with single vessel CAD and recent reperfused myocardial infarction, Geskin et al. (Geskin, 1998) evaluated the ability of low dose dobutamine-tagged-MRI to predict functional recovery at 8 weeks. In dysfunctional regions, they found that the test was very sensitive (87%) but not very specific (43%). In contrast to our study, their analysis was centered on resting dysfunctional regions; moreover, they defined myocardial viability as a postoperative return to normal function (Geskin, 1998). In our study, the analysis was related to preoperative regional PET patterns independently of the regional functional status, and we assessed functional improvement after revascularization as opposed to reestablishment of normal function. Thus, our analysis design was intended to address the entire PET spectrum and to overcome the difficulty of a consistent definition of “normal function” in CAD. In addition, from the clinical point of view, the evaluation of some postoperative functional improvement is a more useful endpoint as some myocardial regions (e.g., infarcted) are very unlikely to recover normal function after revascularization.

Because of the relatively small number of patients in this work, it must be considered as a preliminary study. Our results allowed concluding about a postoperative functional benefit greater than expected from evaluation of inotropic reserve, but further studies will be necessary to state the exact predictive value of dobutamine-tagged IRM for functional outcome after revascularization.

In this study, the delay between revascularization and postoperative assessment of function is quite long. Consequently, graft occlusion and progression of native and graft disease could theoretically occur. Since postoperative angiography in patients without angina symptoms is ethically inadmissible, patency of grafts and progression of disease in the native coronary arteries was not evaluated. However, all patients underwent revascularization by surgery and not by percutaneous catheter techniques, and most of them have had coronary grafts with the internal mammary artery (graft closure incidence at 10 years ~ 10%).

The circumferential shortening was chosen to evaluate systolic function because: a) it is the most widely used tagged-MRI parameter and the variability of the measure is less than that of

the others parameters and, b) it provides the largest contribution to the LVEF (Bogaert et Rademakers, 2001).

The computation of circumferential shortening from tagged images was done at the midmyocardial layer location, which contribute to achieve a robust measurement by avoiding potential segmentation errors than can occur near to the endocardial and epicardial interfaces. In addition, this choice was intended to achieve correct matching between MRI and PET data.

CONCLUSIONS GENERALES

CONCLUSIONS GENERALES

La compréhension de la survie du tissu myocardique au cours de l'ischémie chronique reste encore imprécise, surtout chez l'Homme. Les limitations méthodologiques, le défaut d'un modèle animal fiable et probablement la diversité des phénomènes physiopathologiques impliqués contribuent vraisemblablement à expliquer les contradictions que l'on retrouve dans la littérature à ce sujet.

L'objectif de notre travail visait à mieux cerner les relations existantes entre la perfusion, le métabolisme glucidique et la fonction contractile dans l'ischémie myocardique chez l'Homme. Pour cela, nous avons utilisé l'imagerie fonctionnelle quantitative avec la TEP, pour l'étude de la perfusion et du métabolisme glucidique, et l'IRM par « tatouage », pour l'étude de la fonction contractile intramyocardique.

Concernant le couplage entre la perfusion et le métabolisme glucidique, nos résultats soulignent l'existence d'une grande variabilité intra-individuelle concernant la proportion et les caractéristiques des « PET-patterns ». Pour chaque patient, une prise en compte sur l'ensemble des territoires, des paramètres TEP de perfusion et du métabolisme glucidique, permet de mieux caractériser le statut physiopathologique du myocarde. Ainsi, l'hibernation avec des défauts de perfusion sous Dipyridamole se trouve chez des patients qui ont une perfusion et un métabolisme glucidique relativement conservés dans l'ensemble de ses régions. Par contre, la présence d'une proportion élevée de régions caractérisées comme nécrotiques par la TEP est associée à l'absence de territoires hibernants et à l'absence de défauts de perfusion sous stimulation. De plus, l'étude de cette variabilité intra-individuelle nous a permis de spéculer sur l'existence d'une histoire naturelle de la maladie coronarienne, basée sur l'hypothèse d'une succession des différents états physiopathologiques intriqués.

Concernant le couplage entre la fonction contractile et la perfusion, notre étude en évaluant la fonction contractile intramyocardique, au repos et sous stimulation bêta-adrénergique, montre l'absence de relation entre la présence de réserve inotropique et la perfusion régionale. Nos résultats vont à l'encontre des études préalables en échocardiographie mettant en relation la réserve inotropique -évaluée par la mesure de l'épaississement transmural- et la perfusion. Ces différences ne doivent pas être interprétées comme contradictoires, mais comme étant le résultat de l'évaluation des paramètres qui reflètent des aspects distincts de la contraction du myocarde.

L'IRM de « tatouage » a permis d'affiner l'analyse de la distribution de la réserve inotropique parmi des territoires non hibernants ayant un niveau similaire de perfusion, en montrant

que la présence et l'étendue de celle-ci est accrue dans les régions moins contractiles au repos. A son tour, le couplage entre la perfusion et le métabolisme glucidique a décelé les territoires hibernants. Ces territoires ont montré une réponse inotropique caractéristique : supérieure aux autres territoires et non associée à la fonction contractile au repos.

En outre, la corrélation trouvée entre les valeurs quantitatives des déformations intramyocardiques et la perfusion régionale a confirmé les implications de la perfusion sur la fonction contractile au repos dans le cadre de la maladie ischémique.

Notre étude met aussi en évidence une discordance importante entre la présence de viabilité détectée par la TEP (« viabilité métabolique ») et celle détectée par la présence de réserve contractile intramyocardique sous dobutamine (« viabilité fonctionnelle »). Cette observation est en accord avec les dernières études publiées.

Enfin, nos résultats préliminaires après revascularisation suggèrent une faible valeur prédictive de la récupération fonctionnelle aussi bien par TEP que par IRM de « tatouage ». D'ailleurs, ces résultats suggèrent l'importance des facteurs indirectement liés au rétablissement de la perfusion (par exemple, changements du stress pariétal), dans l'amélioration fonctionnelle post-revascularisation. Après de nombreuses et très prometteuses publications portant sur la prédiction de la récupération fonctionnelle après revascularisation du myocarde dysfonctionnel, les derniers travaux montrent la complexité d'aboutir à une prédiction fiable en utilisant un nombre réduit de paramètres et la nécessité d'avoir recours à des méthodes d'analyse plus ou moins complexes. En conséquence, l'étude précise de la prédiction de la récupération fonctionnelle après revascularisation semble être de plus en plus ardue et difficile à mettre en oeuvre dans la routine clinique.

Les études portant sur la prédiction de la récupération fonctionnelle après revascularisation et, en général, les études sur la viabilité myocardique, se sont considérablement réduites à partir de l'année 2000. Il est possible que les difficultés évoquées dans l'étude de la prédiction et ses conséquences pour la mise en oeuvre dans la routine clinique aient contribué à ce changement. D'une autre part, il nous semble que l'étude clinique de la viabilité a perdu un peu de son intérêt dans le cadre de l'aide à la prise de décision des cliniciens. Les pontages sans arrêt du cœur (à cœur battant), les greffons artériels au lieu des veineux, les « stents » actifs, les pontages multiples et la possibilité de pratiquer la chirurgie en réduisant au minimum la taille de l'incision, sont des techniques prometteuses pour diminuer les risques de la revascularisation et augmenter ses bénéfices. En outre, des essais cliniques en cours suggèrent qu'il est envisageable de coupler la chirurgie de revascularisation à l'implantation des cellules souches dans des cicatrices d'infarctus, dans le but de regagner une certaine activité contractile régionale. Enfin, plusieurs observations

cliniques suggèrent les avantages de la revascularisation, non liés à une amélioration fonctionnelle, dans des territoires considérés non-viables (« open artery theory »). En résumé, ces avancées vont sûrement élargir les probabilités d'une prise de décision favorable à la revascularisation, même dans des conditions jusqu'à présent évaluées comme défavorables.

Par contre, la caractérisation précise des couplages entre la perfusion, la fonction contractile et plusieurs paramètres du métabolisme myocardique pourrait se révéler utile dans des applications cliniques. L'évaluation des nouvelles molécules pharmacologiques ou des thérapies géniques va avoir de plus en plus recours à l'étude de ces couplages qui, de surcroît, se voit fortement améliorée par l'introduction de nouvelles méthodes d'imagerie visant à l'évaluation simultanée de plusieurs paramètres, tel l'anatomie, la perfusion et la fonction contractile.

ANNEXE

I. L'ÉVALUATION DE LA PERFUSION MYOCARDIQUE EN IRM

En IRM, l'étude de la perfusion est généralement basée sur la haute résolution temporelle obtenue grâce à l'utilisation de séquences ultra-rapides en combinaison avec l'augmentation du contraste de l'image moyennant l'injection d'un agent de contraste. L'évaluation de la perfusion myocardique repose sur la capacité de suivre la cinétique de l'agent de contraste lors de son premier passage dans le myocarde (Manning, 1991; Croisille, 2002).

La précision dans la mesure de la cinétique de l'agent de contraste ainsi que la connaissance approfondie des propriétés de cet agent sont fondamentales pour une évaluation correcte de la perfusion. En ce qui concerne le cœur, compte tenu de ses mouvements, les séquences d'images IRM doivent se faire à un même instant du cycle cardiaque (par exemple, en diastole) grâce à la synchronisation assurée par l'électrocardiogramme (ECG). Les mouvements respiratoires sont moins contraignants et ils peuvent bénéficier d'une correction *a posteriori* ou encore de techniques de synchronisation. Les acquisitions en apnée sont possibles, quoique parfois difficiles à imposer à des patients dans des conditions cliniques précaires. Concernant les agents de contraste, la connaissance de la fraction d'extraction au premier passage et de la relation entre la concentration tissulaire et le signal IRM s'avère cruciale pour le calcul de la perfusion absolue. En outre, le volume de distribution de l'agent de contraste, encore méconnu dans certains cas, complique la modélisation pour la quantification de la perfusion myocardique en IRM.

Malgré les contraintes présentées ci-dessus, de considérables progrès ont été réalisés pour mettre en évidence l'information sur la perfusion contenue dans les images IRM. De multiples études rapportent des paramètres semi-quantitatifs, dérivés des courbes de premier passage, qui sont en rapport avec la perfusion. Ces études sont basées sur des paramètres descriptifs calculés à partir des courbes signal-temps tissulaires, tels que le temps d'arrivée au pic, la valeur de la pente maximale ascendante de la courbe et la variation maximale de signal (Wilke, 1998). Les paramètres semi-quantitatifs permettent donc d'obtenir des informations qui, dans de bonnes conditions de mesure, corréleront avec la perfusion absolue. Néanmoins, ces valeurs dépendent de la fonction d'entrée, à la fois elle-même dépendant des caractéristiques de l'injection de l'agent de contraste et des paramètres hémodynamiques. Concernant la quantification absolue de la perfusion, elle est théoriquement possible grâce à la modélisation des courbes de premier passage (Vallee, 1997a). Néanmoins, étant donné qu'en imagerie paramétrique l'utilisation d'un modèle est basée sur la connaissance précise des fonctions physiologiques impliquées, la quantification de la perfusion en IRM reste encore relativement entravée à cause de la méconnaissance de certains facteurs qui

doivent être incorporés aux modèles, tels que les coefficients de partition, la fraction d'extraction au premier passage et la relation entre le signal observé et la concentration de l'agent de contraste dans le tissu. En particulier, les agents de contraste diffusibles sont peu adaptés à la quantification absolue car ils ont une distribution multi-compartmentale. Par conséquent, les cinétiques de premier passage de ces agents sont déterminées non seulement par le flux sanguin, mais aussi par les volumes de distribution de l'agent et la perméabilité de la paroi vasculaire. Or, avec les agents de contraste diffusibles la quantification de la perfusion myocardique nécessite le recours à des modèles mathématiques complexes (Larsson, 1996). Par contre, les agents de contraste intra-vasculaires apparaissent comme une solution envisageable, étant donné que leur distribution mono-compartmentale permet une modélisation plus simple. A l'heure actuelle, peu d'agents de contraste ont été évalués pour les études de premier passage en IRM. Dans notre laboratoire, un nouvel agent de contraste macromoléculaire, le CMD-A2-Gd-DOTA, a été évalué sur un modèle de cœur isolé de porc (Casali, 1998). Ces études ont permis de prouver le comportement intra-vasculaire pur de ce produit. En plus, les courbes du premier passage de cet agent montrent une bonne corrélation entre les paramètres semi-quantitatifs extraits des courbes et le débit absolu. L'étape suivante d'évaluation de cet agent intra-vasculaire est en exécution (Maï, 2000) et consiste au passage à des études *in vivo*.

En résumé, à l'heure actuelle, les difficultés rencontrées pour la quantification de la perfusion en IRM font de l'approche qualitative des images IRM l'outil encore le plus répandu en clinique pour l'évaluation de la perfusion. En effet, le suivi du premier passage d'un agent de contraste dans le myocarde permet d'appréhender de façon qualitative la perfusion grâce au rehaussement de signal différent suivant les territoires myocardiques (Wilke, 1999). Des diminutions localisées de rehaussement peuvent être visualisées correspondant à des territoires ischémiques. Les études peuvent se faire sous stimulation pharmacologique, de façon à mettre en évidence des sténoses qui entraînent une altération de la réserve coronaire. Cependant, l'évaluation qualitative seule conduisant à des problèmes d'interprétation et à des défauts intrinsèques de sensibilité, il en découle le besoin de méthodes de traitement de l'image capables de mettre en évidence de façon univoque les troubles de perfusion et susceptibles d'être utilisées dans la routine clinique.

II. L'ANALYSE FACTORIELLE DES SEQUENCES D'IMAGES DYNAMIQUES

L'analyse factorielle des séquences d'images dynamiques (AFSIM) a été développée conjointement par l'équipe de Di Paola en France (Di Paola, 1982) et par l'équipe de Barber en Angleterre. Cette analyse est complexe et sa description complète et approfondie sort du cadre de ce travail. Cependant, nous envisagerons les bases et les principales propriétés d'AFSIM, pour une meilleure compréhension de nos travaux.

L'AFSIM est une méthode d'analyse qui « résume » le contenu d'une séquence d'images indexées par le temps en un petit nombre d'images (images factorielles) et de courbes (facteurs) associées à ces images (Figure 22). C'est en premier lieu une méthode de compression de l'information. Mais elle a aussi pour objectif de donner une signification physiologique aux facteurs et aux images factorielles issus de la décomposition (Buvat, 2003).

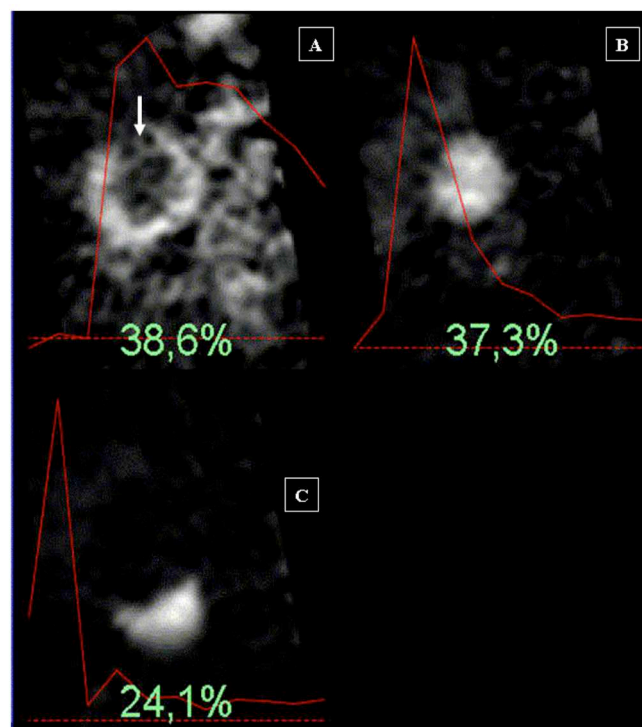


Figure 22. Analyse factorielle (AFSIM) appliquée à une séquence dynamique d'images $H_2^{15}O$ -TEP. AFSIM appliquée à une séquence comme celle de la Figure 2 « résume » l'information contenue dans la séquence en un nombre petit (3 dans cet exemple) d'images factorielles et de facteurs (courbes « fondamentales ») associées à ces images. Trois images et facteurs ont été extraites, correspondant au myocarde (A), au ventricule gauche (B) et au ventricule droit (C). Les chiffres affichés au-dessous des images indiquent les pourcentages de pixels suivant une cinétique similaire à celle du facteur associé. La flèche montre un défaut de perfusion sur l'image tissulaire.

Le modèle sur lequel est basée la décomposition opérée par l'analyse factorielle est un modèle de superposition linéaire. La cinétique obtenue à partir de la séquence d'images sur chaque pixel s'exprime comme une combinaison linéaire d'un petit nombre de cinétiques dites « fondamentales » qui sont censées refléter un processus physiologique (Figure 22 et 23). La cinétique trouvée sur chaque pixel va s'approcher plus ou moins des cinétiques « fondamentales ». Il est important de signaler que le modèle suppose ces cinétiques « fondamentales » comme communes à l'ensemble des pixels, ce qui veut dire que la cinétique de chaque pixel est capable d'être exprimée à partir de la combinaison linéaire des cinétiques fondamentales :

$$X_i(t) = \sum_k A_k(i) F_k(t) + \omega(t) \quad (VI)$$

où $X_i(t)$ est la cinétique sur le pixel i ; $F_k(t)$ représente les k courbes « fondamentales » ou facteurs ; $A_k(i)$ est le coefficient et $\omega(t)$ le bruit présent dans chaque pixel.

L'image de ces coefficients $A_k(i)$ donne l'image du compartiment (image factorielle) présentant la cinétique fondamentale décrite par la courbe (Figure 22 et 23).

Prenons un exemple d'analyse factorielle appliquée à une séquence d'images cardiaques $H_2^{15}O$ -PET obtenue chez un patient coronarien dans notre laboratoire. On peut supposer « a priori » l'existence de trois cinétiques fondamentales associées au passage du traceur dans le ventricule droit, dans le ventricule gauche et dans les tissus. On met en place donc l'analyse factorielle en fixant le nombre de facteurs à 3. Par conséquent, on obtiendra trois images factorielles construites à partir des coefficients $A_k(i)$ et correspondant au ventricule droit, au ventricule gauche et au tissu myocardique. Une fonction « fondamentale » ou facteur sera associée à chacune des images factorielles. La construction d'une seule image trichrome (Figure 23) à partir des trois images factorielles obtenues permet d'apprécier le recouvrement partiel des compartiments physiologiques.

Les images factorielles obtenues sont affichées selon une échelle de couleur. Ainsi, les pixels d'intensité maximale doivent se retrouver dans les territoires dont la cinétique est plus proche des cinétiques « fondamentales ». Néanmoins, l'établissement d'une relation entre l'intensité du signal sur l'image factorielle et la valeur quantitative du phénomène physiologique qu'elle représente (en l'occurrence, la perfusion) n'est pas « a priori » certain.

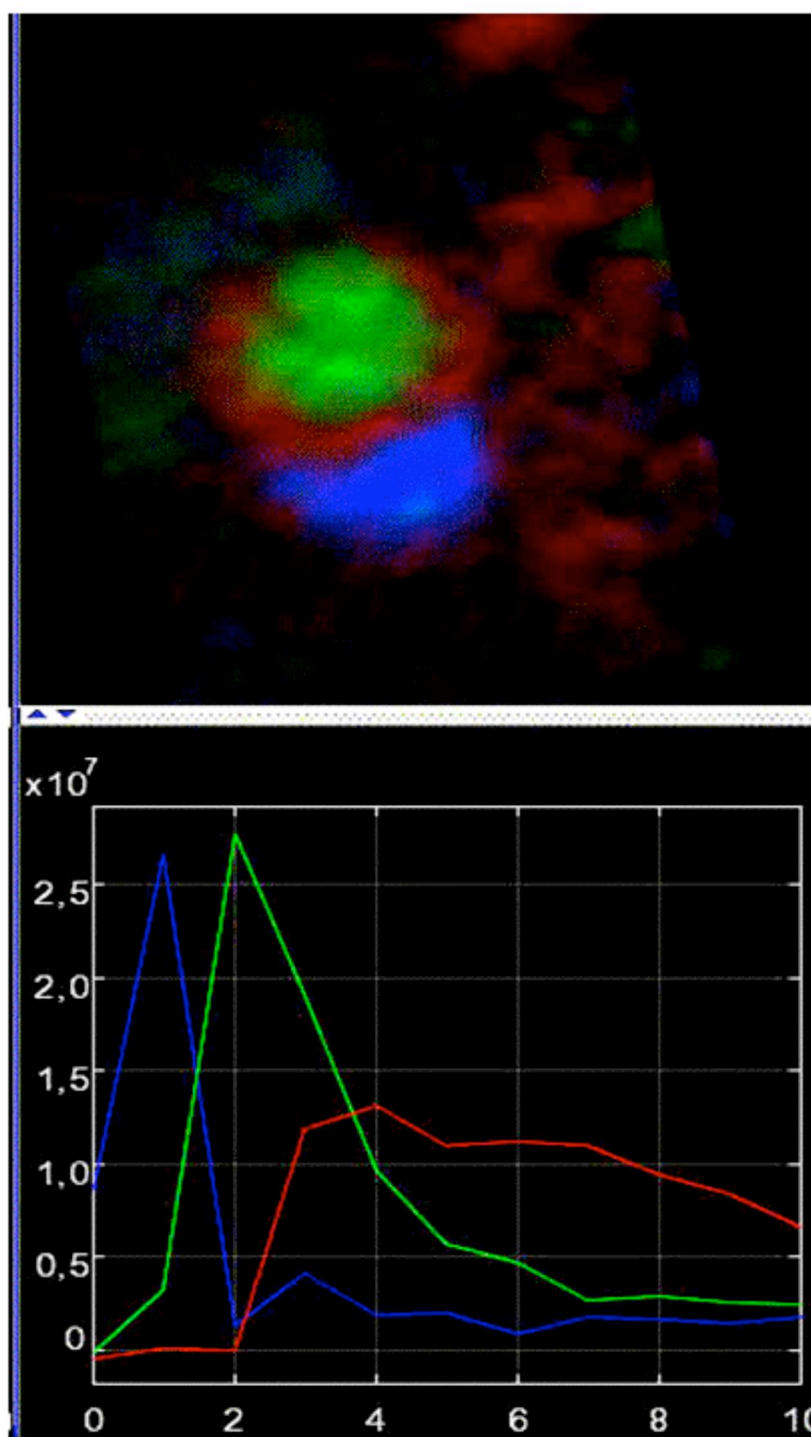


Figure 23. Représentation trichrome des images factorielles cardiaques. La figure en haut a été construite à partir de la combinaison des trois images factorielles de la Figure 21 et montre le myocarde (rouge), le ventricule gauche (vert) et le ventricule droit (bleu). On remarque le recouvrement partiel des trois compartiments physiologiques représentés par les trois images. En bas, les trois facteurs associés qui décrivent l'évolution du signal au cours du temps (les unités d'activité sont arbitraires).

Dans notre laboratoire, en travaillant sur des données expérimentales, nous avons montré que les images factorielles du myocarde correspondent aux images $H_2^{15}O$ -PET de soustraction (images d'eau obtenues à partir de la soustraction de l'espace vasculaire évalué grâce à des images de $C^{15}O_2$). Autrement dit, nous avons observé que l'intensité des images factorielles du myocarde (au repos) suit le même profil d'intensité que celui des images $H_2^{15}O$ -PET (après correction de l'activité provenant de l'espace vasculaire). De plus, nous avons montré que l'intensité régionale des images factorielles myocardiques (au repos) était corrélée avec la perfusion mesurée par microsphères radioactives (Figure 24) (Jamal, 1996). Concernant l'utilisation de l'analyse factorielle dans des situations où le débit coronaire est augmenté, une bonne corrélation a été mise en évidence entre la perfusion régionale calculée avec des microsphères radioactives et celle obtenue avec AFSIM chez des chiens sous adénosine (Ahn, 2001).

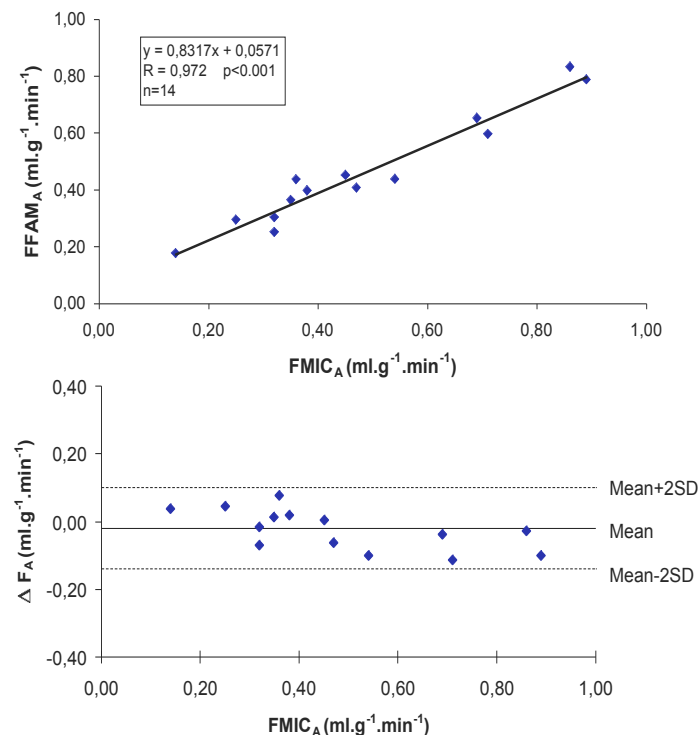


Figure 24. Perfusion régionale évaluée à partir des images factorielles du myocarde (d'après Jamal et col.). Données obtenues dans le laboratoire de Bergmann SR chez 14 chiens soumis à une occlusion totale ou partielle de l'artère coronaire antérieure. La séquence d'images $H_2^{15}O$ -PET après injection de 540 mBq de $H_2^{15}O$ (18 images de 5 secondes chacune) a été traitée avec AFSIM. Des microsphères radioactives de 15 μm de diamètre ont été injectées au même moment de l'injection de $H_2^{15}O$. La figure en haut montre la corrélation (dans des régions myocardiques irriguées par une artère sténosée) entre la perfusion obtenue par microsphères et celle calculée à partir des images factorielles du myocarde (la moyenne AFSIM sur la région ischémique a été multiplié par la valeur de perfusion par microsphères dans un territoire normal –en $ml.g^{-1}.min^{-1}$ – et divisée par la valeur AFSIM dans ce territoire normal). La figure en bas montre une légère tendance (non significative) d'AFSIM à surestimer la perfusion dans les territoires sévèrement ischémiques.

OBJECTIFS DE L'ETUDE PRESENTEE EN ANNEXE

Comme discuté préalablement, la quantification de la perfusion en IRM reste encore entravée par la méconnaissance de certains facteurs qui doivent être incorporés aux modèles pour le calcul de celle-ci. En effet, en imagerie paramétrique on doit disposer d'un modèle relativement précis sur les fonctions physiologiques car la connaissance de ces fonctions conditionne la fiabilité des résultats. De façon similaire à l'imagerie paramétrique, l'AFSIM permet d'introduire des connaissances *a priori* sur le nombre et les caractéristiques des compartiments physiologiques recherchés. Cependant, ces *a priori* peuvent être relativement flous, et ne dictent pas totalement le résultat de l'analyse. C'est pourquoi nous avons envisagé d'utiliser l'analyse factorielle pour l'étude de la perfusion en IRM, de façon à disposer d'un outil pour l'évaluation des atteintes ischémiques en routine clinique.

Nous présentons en Annexe les résultats d'un travail méthodologique mené chez 5 individus sains et 13 patients coronariens. Le but de ce travail a été d'évaluer l'utilité de l'AFSIM, appliquée à des séries d'images IRM du premier passage d'un agent de contraste, dans l'évaluation des troubles de la perfusion.

ARTICLE 4

**Factor Analysis of Medical Image Sequences (FAMIS)
Improves Evaluation of First-Pass MR Imaging for
Myocardial Perfusion**

Janier MF, Mazzadi A, Lionnet M, Frouin F, André-Fouët X, Cinotti L, Revel D, Croisile P.
Academic Radiology, 9 (1): 26-39, 2002.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Factor Analysis of Medical Image Sequences (FAMIS) applied to gadolinium chelate-enhanced subsecond magnetic resonance (MR) imaging was evaluated as a postprocessing method for assessing myocardial perfusion in coronary artery disease (CAD).

MATERIAL AND METHODS: To assess accuracy of motion correction, five normal volunteers underwent MR imaging at rest. Thirteen patients with well-documented CAD and no myocardial infarction underwent MR imaging at rest and after dipyridamole administration. After motion correction, a single myocardial tissue factor (FAMIS_t) image for each raw MR imaging series (Raw MR image) acquisition was obtained using FAMIS. To evaluate how FAMIS could improve the analysis of these acquisitions, five readers visually assessed myocardial perfusion using FAMIS_t and Raw MR image images and a multi-case multi-reader ROC analysis was performed.

RESULTS: FAMIS_t significantly improved detection of the perfusion defects when compared to Raw MR image ($p=0.002$). Areas under the ROC curves obtained for each observer with FAMIS_t ranged from 0.84 to 0.93 and from 0.48 to 0.85 for Raw MR image.

CONCLUSION: FAMIS applied to first-pass MRI series provided myocardial perfusion images which improve objective assessment of myocardial perfusion in CAD patients.

Keywords: magnetic resonance imaging, myocardium, perfusion, image processing, factor analysis.

I. INTRODUCTION

The noninvasive assessment of regional myocardial blood flow, particularly with methods that do not use ionizing radiation, could be of great value in clinical cardiovascular practice. At present, single photon emission computed tomography (SPECT) using ^{201}Tl or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tracers is routinely used. Positron emission tomography (PET) is the only recognized technique for quantification of myocardial blood flow in humans (Schwaiger et Pirich, 2000), but its clinical use is limited because of low availability and high costs. Imaging the first pass of a contrast medium through the myocardium after a bolus injection using two-dimensional echocardiography (Maurer, 2000), ultrafast computed tomography (Gibbons, 2000), or digital subtraction angiography (Schindler, 2000) is still under evaluation for the detection of coronary artery disease (CAD). Application of the first-pass approach to ultrafast magnetic resonance imaging (MRI) techniques offers the benefits of high spatial resolution and no ionizing radiation. Gadolinium-chelate-enhanced subsecond MRI using either a T1-weighted ultrafast gradient echo sequence or an echo-planar technique has demonstrated the ability to differentiate hypoperfused from remote myocardium. Two authors (Vallee, 1998; Wilke, 1993) experimentally validated the first pass approach using an extracellular MRI contrast agent with radiolabeled microspheres for a wide range of flow. Manning et al. (Manning, 1991) studied 12 patients at rest, and showed that peak and upslope of the signal intensity curve could be used as indices for CAD detection. To date, few clinical studies have used Dipyridamole (DIP) stress first-pass MRI for the diagnosis of CAD. Although some studies reported promising results from visual analysis with a sensitivity ranging from 65% to 92% and a specificity from 76% to 100% (Al-Saadi, 2000; Cullen, 1999; Hartnell, 1994; Schaefer, 1992), this promising MRI application has not become part of clinical practice because of several limitations, such as the time consuming data analysis and the limited myocardial contrast enhancement, which is necessary in case of subsequent requirement for absolute perfusion quantification (Canet, 1995). Besides, recent technical developments in MRI allow simultaneous acquisition of several myocardial slices (Lauerma, 1997), increasing the difficulty of visual analysis.

Thus, a method that allows rapid and objective evaluation of contrast-enhanced MR images is important to enable MR perfusion imaging to become part of routine clinical practice. Factor Analysis of Medical Image Sequences (FAMIS), described by Di Paola et al. (Bonnerot, 1992; Di Paola, 1982), has been developed to summarize the information contained in an image series by calculating a reduced number of physiological kinetics (factors) associated with anatomical structures (factor images) from the series. Furthermore, Jamal et al. (1996) and Ahn et

al. (2001) applied this approach to dynamic PET- H_2^{15}O acquisitions in dogs at rest and during stress. They reported that FAMIS provided a high quality myocardial factor image of perfusion, which allowed accurate calculation of regional myocardial blood flow without additional C^{15}O -PET acquisitions.

Thus, the aims of this study were to:

show that FAMIS was able to provide accurate myocardial tissue factor images (FAMIS_t) from a series of Gadolinium-chelate-enhanced subsecond MR images in normal subjects;

show that the FAMIS_t improved the interpretation of raw MR image series (Raw MR image) of perfusion in a selected group of patients with well-documented CAD.

II. MATERIALS AND METHODS

Population

First pass contrast MRI studies (one slice) at rest were performed in 5 normal volunteers (4 men, 1 woman; 24 to 35 years) and in 13 patients (11 men, 2 women; 49 to 70 years). Patients also underwent the same studies under DIP stimulation. All of them gave informed consent and the Ethical Committee of our Institution approved this protocol. Patients with one or two vessels disease and no clinical history of infarction were included on the basis of coronary angiography findings (one or two coronary artery stenoses $> 75\%$; Table 8). These patients were subjected to thallium scintigraphy and dynamic contrast-enhanced first-pass MR acquisitions. Coffee and tea intake was forbidden during the 12 hours before thallium and MRI studies.

Evaluation of myocardial perfusion status

Since coronary angiography informs on CAD but not on myocardial perfusion and since thallium scintigraphy informs on myocardial perfusion but can be not reliable because of attenuation artifacts, we combined information from both techniques to define myocardial perfusion status.

Selective arteriography of the right and left coronary arteries in multiple views was performed in patients according to the Judkins technique (time interval between coronary angiography and MR acquisitions was \sim one week). The coronary arteriograms were assessed by 2 observers in order to determine by consensus the percentage of diameter reduction by visual assessment of 2 orthogonal projections clearly demonstrating the stenosed segment of the coronary artery. The scope of this methodological study was the use of FAMIS in order to evidence perfusion

defects, it was then more relevant to define an inclusion criterion for patients more restrictive (75% stenosis) than the usual 50% threshold used for large clinical studies of CAD.

Because it was beyond the scope of this feasibility study to correlate the degree of coronary artery stenosis with the MRI findings, quantitative coronary angiography was not used in the selected group of patient.

Thallium scintigraphy. Thallium scintigraphy was performed in patients within one week of the MRI examination. DIP and reinjection images were acquired on a single head tomograph following the conventional clinical protocol. Four minutes after infusion of $0.56 \text{ mg.kg}^{-1}.4 \text{ min}^{-1}$ DIP, 2.5 mCi (93 MBq) of [^{201}Tl]thallium chloride was administered intravenously. SPECT was performed 5 to 10 minutes following tracer injection. Then, thirty-two 30-second projection images over 180° (from 45° right anterior oblique to 225° left posterior oblique) were obtained in a 64×64 matrix using a low-energy, all-purpose collimator. Two patients (#5 and #11) were not assessed with ^{201}Tl -SPECT due to technical problems (scanner breakdown in one case, and scheduling conflict in the second case). The presence of a ^{201}Tl defect in either the left anterior descending (LAD) coronary artery or in the right coronary artery (RCA) was assessed by 2 observers, blinded to clinical data (Table 8).

Myocardial perfusion status definition. Thallium scintigraphy is the commonly used technique to assess myocardial perfusion. Nevertheless, its accuracy is limited due to attenuation artifacts in the inferior wall. Therefore, myocardial territories were defined as ischemic or remote (see Table 8) by combining the coronary angiography and ^{201}Tl scintigraphy information as follows:

- the anterior territory was defined as ischemic on the basis of the presence of a ^{201}Tl defect in the LAD territory;
- the inferior territory was defined as ischemic if there was a $>75\%$ stenosis in the RCA and a ^{201}Tl defect in the RCA territory;
- the inferior territory was defined as remote if there was a $<75\%$ stenosis in the RCA and an absence of a ^{201}Tl defect;
- when the presence of a ^{201}Tl defect in the RCA territory was observed with no stenosis of the RCA, it was considered the result of an attenuation artifact;
- for 2 patients, no ^{201}Tl scintigraphy was available. Nevertheless, they were included in this study because their degree of stenosis at the level of the LAD or RCA was at least 90% (Table 8).

Patient	Age	Sex	CA %		SPECT		Perfusion status	
			LAD	RCA	LAD	RCA	LAD	RCA
1	63	M	75	0	-	-	-	-
2	63	M	90	0	+	+	+	-
3	52	M	0	100	-	+	-	+
4	58	M	55	100	-	+	-	+
5	63	M	100	0	n.a.		+	-
6	60	F	100	0	+	-	+	-
7	69	M	0	90	-	+	-	+
8	67	M	85	0	+	-	+	-
9	70	F	0	99	+	+	+	+
10	61	M	90	0	-	-	-	-
11	55	M	0	90	n.a.		-	+
12	49	M	50	100	-	+	-	+
13	54	M	90	100	+	+	+	+

Table 8. Patient Summary and myocardial perfusion status. + = ischemic, - = remote, na = non available. CA %: visually assessed coronary artery stenosis; SPECT: ²⁰¹thallium scintigraphy; LAD: left anterior descending coronary artery; RCA: right coronary artery. n.a. : non available.

MR acquisition and analysis

MR imaging. A mid-ventricular short axis MRI slice at the level of papillary muscles was acquired. The use of such an orientation allowed us to explore in all cases the anterior and inferior territories, while the circumflex territory was not studied since it was impossible to precisely determine a priori its localization on ²⁰¹Tl scintigraphy or on the MRI slice.

Normal volunteers underwent 2 MRI acquisitions at rest, one with normal breathing and the second one (20 minutes later) during breath-hold. Patients underwent 2 acquisitions under breath-hold conditions: one at rest and the second one (20-30 minutes later) under DIP stimulation.

Following intravenous bolus injection of Gd-DTPA-BMA (0.03 mmol/kg, OMNISCAN®, NYCOMED AS, Oslo, Norway), 30 sequential EKG-triggered images were obtained in all cases using a 1.5 T whole body magnet (MAGNETOM SP63, SIEMENS, Erlangen, Germany). A fast gradient recalled echo sequence (Turbo-FLASH) was prefaced by a non-selective 180° inversion pulse to sensitize the image contrast to the T1 relaxation time (TR 6.5 ms, TE 3 ms, TI 300 ms, Flip angle 11°, slice thickness 15 mm, FOV 350 mm, matrix size 128x128, mean pixel size 2.7 mm).

In patients, the acquisition under DIP stimulation was done 4 minutes after DIP injection (0.56 mg.kg⁻¹ over 4 min.), using a second bolus injection of contrast media, without removing the patient from the magnet. One lead EKG, blood pressure and O₂ saturation were continuously monitored during infusion of DIP till the end of MRI acquisition (MAG-LIFE, ODAM, Brucker).

Data pre-processing: Motion correction. As any method of parametric imaging, FAMIS is sensitive to motion (e.g., cardiac motion and respiratory motion) and consequently correction for motion was necessary. Even though acquisitions were done under breath-hold and using EKG triggering, motion was looked for in each slice of the series, and manual translation was applied when necessary on an image-by-image basis prior to FAMIS analysis. The whole realignment process was checked using a cine-loop procedure.

Data processing: FAMIS. The aim of FAMIS is to decompose the time MRI sequence into a reduced number of underlying contrast kinetics, called factors and corresponding factor images (Bonnerot, 1992; Di Paola, 1982) (Figure 25). Factors are estimated from the signal intensity curves associated with each pixel –called trixels for “three dimensional pixel” (Di Paola, 1982). Factor images are parametric images which represent the contribution of each pixel to the different factors. For instance, in case of myocardial perfusion studies, three factors and factor images are expected, which correspond to right ventricle, left ventricle and myocardial tissue (Ahn, 2001; Jamal, 1996). To perform such an estimation, FAMIS includes four stages: (a) data pre-processing to select the appropriate trixels. This consists of clustering and thresholding of the set of trixels associated with the image series; (b) Principal Component Analysis (PCA) of the selected trixels (Figure 25) to determine a lower dimensional sub-space, a study subspace, in which the relevant part of trixels is represented with most of the noise being removed by selecting the 2 first principal components; (c) oblique rotation under positivity constraints in the study subspace to obtain non-orthogonal basis curves; i.e. the factors; and (d) final computation of the factor images in the initial spatial sampling by oblique projection. (See Appendix).

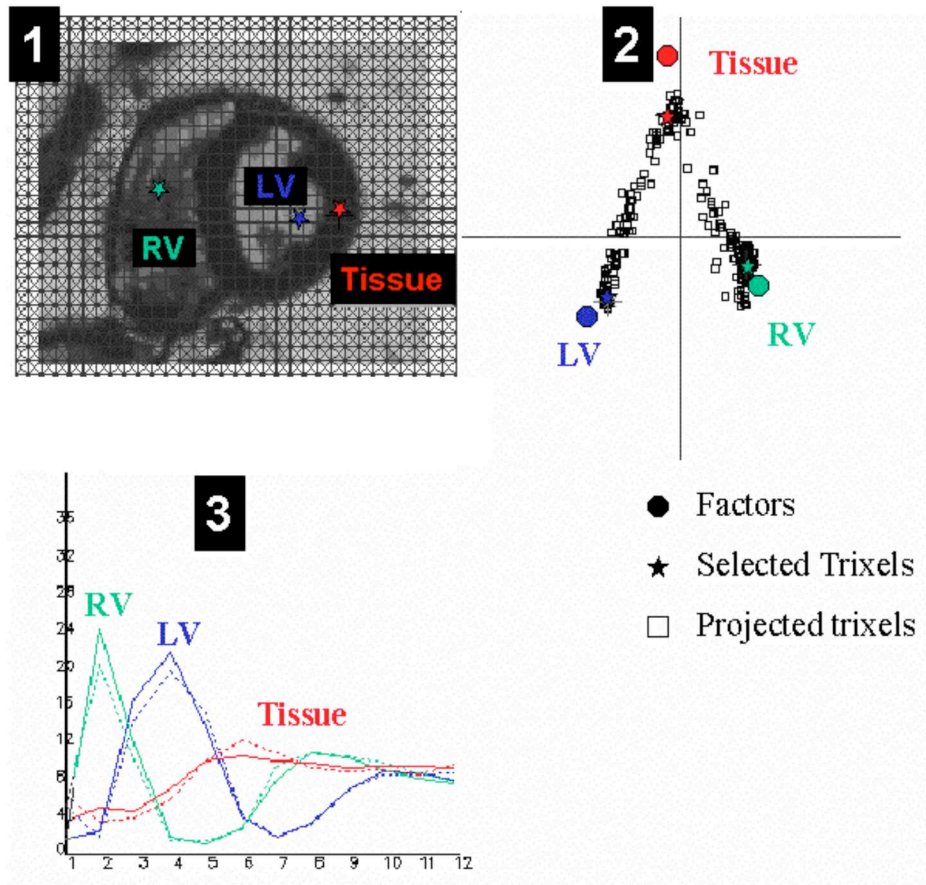


Figure 25: Trixel projection exhibiting the linear combination between right ventricle (RV) and tissue, and left ventricle (LV) and tissue, corresponding to spill-over.

In quadrant 1, the sum image is depicted superimposed on 4x4 clusters of trixels, rejected trixels are marked with a cross; in quadrant 2, the trixel projection on the first principal components plane provided by the principal component analysis (PCA) is reported; in quadrant 3, different kinetics are displayed [____ : plain line corresponds to factor ; - - - - : dashed lines corresponds to the trixel kinetic]. The plain circles in quadrant 2 represent the estimated factors. Since most of the projected trixels were lying within the triangle defined by the three factors, each trixel could be defined as a positive linear combination of the factors.

All analyses were performed according to the following scheme: trixels were grouped into 4x4 clusters, and trixels lying outside the heart were suppressed by the operator. This step was the only manual operation which was needed during the analysis. The three factor images were called FAMIS_{RV} (corresponding to the right ventricle), FAMIS_{LV} (left ventricle) and FAMIS_t (myocardium).

Impact of motion correction. Since the accuracy of realignment process could be mitigated when dealing with ischemic territories, we evaluated the impact of motion correction in normal volunteers. For this group the FAMIS images were computed and visually compared in three conditions: during normal breathing (with and without motion correction) and during breath-hold (without motion correction).

FAMIS heterogeneity. Myocardial perfusion at rest in normal volunteers was expected to be homogeneous over the entire studied FAMIS, while homogeneity or slight heterogeneity could be expected in patients at rest and clear heterogeneity in patients under DIP stress. To objectively express this perfusion homogeneity or heterogeneity, coefficients of variation were calculated from the histograms of intensity obtained from a region of interest (ROI) encompassing the entire myocardial wall for volunteers, for patients at rest and for patients under DIP stress. ROI analysis was performed using MEDIMAN (Coppens, 1993).

Comparison between Raw MR image and FAMIS. To evaluate how FAMIS analysis would aid in the interpretation of myocardial perfusion from MRI acquisitions of patients, 5 readers, blinded to clinical data, were asked to assess the perfusion status of the LAD and RCA-related myocardial territories on short axis images for FAMIS and for Raw MR image images. These 5 readers represented a panel of physicians and scientists involved in the field of myocardial perfusion and having different levels of expertise in reading MR perfusion images. There was a cardiologist (R4), a nuclear medicine specialist (R2), a scientist working in the field of absolute myocardial perfusion (R5), and two radiologists (R1 and R3) been familiar with Raw MR image analysis.

The LAD territory was defined as including the antero-septal, anterior, and antero-lateral segments. The RCA territory was defined as including the infero-septal, inferior, and infero-lateral segments (Figure 26). In each coronary artery territory, the heterogeneity of the contrast agent distribution was visually assessed at rest and under DIP stress. When the heterogeneity increased between rest and stress, the territory was labeled ischemic. For each patient, the myocardial perfusion status of the LAD and RCA territories was graded as certainly remote, probably remote, undefined, probably ischemic, or certainly ischemic, based on both the Raw MR image and on FAMIS.

All readers spent a previous session to get used to Raw MR image and FAMIS images on a restricted set of data which was not used for the final analysis. During definitive session, both kind of images were analyzed the same day, separately and in a randomized way. The order of patients was randomized.

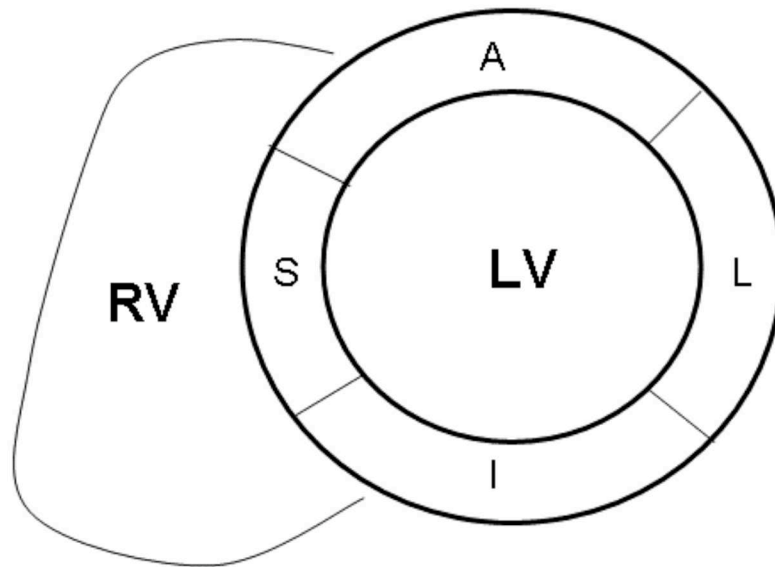


Figure 26 : A priori segmentation for LAD and RCA territories. Anterior (A), most likely LAD; Inferior (I), most likely RCA; Septal (S) and Lateral (L) territories are subjected to too many anatomical variations to be positively attributed to a precise coronary artery. LAD, left anterior coronary artery; RCA, right coronary artery.

Statistical Analysis

Coefficients of variation were computed using Statview[®], and comparison was done using an ANOVA analysis with a Fisher post-hoc test.

Observer performance was evaluated using a receiver operating characteristic (ROC) analysis with the LABMRMC[®] program (Dorfman, 1992) for multireader-multicase analysis of variance, and with the program for paired comparison.

The statistical significance level (p value) was set to 0.05.

III. RESULTS

Myocardial Factor extraction using FAMIS

From each dynamic series, three factors (Figures 25-26) and factor images (Figure 27) were computed using FAMIS. Right and left ventricular cavities were well defined by their respective factor images and associated factors which describe the kinetics of the bolus through these cavities (Figure 27).

In all normal volunteers, the use of FAMIS to compute the myocardial tissue provided excellent image quality with increased contrast when compared to Raw MR image images (Figure 27). In this group, quality of FAMIS_t from normal breathing acquisitions after motion correction was in all cases intermediate between FAMIS_t from normal breathing acquisitions without correction (yielding blurred images) and FAMIS_t from breath-holding acquisitions (yielding better quality images). Figure 27 showed the accuracy of the manual correction applied to the dynamic series in normal volunteers.

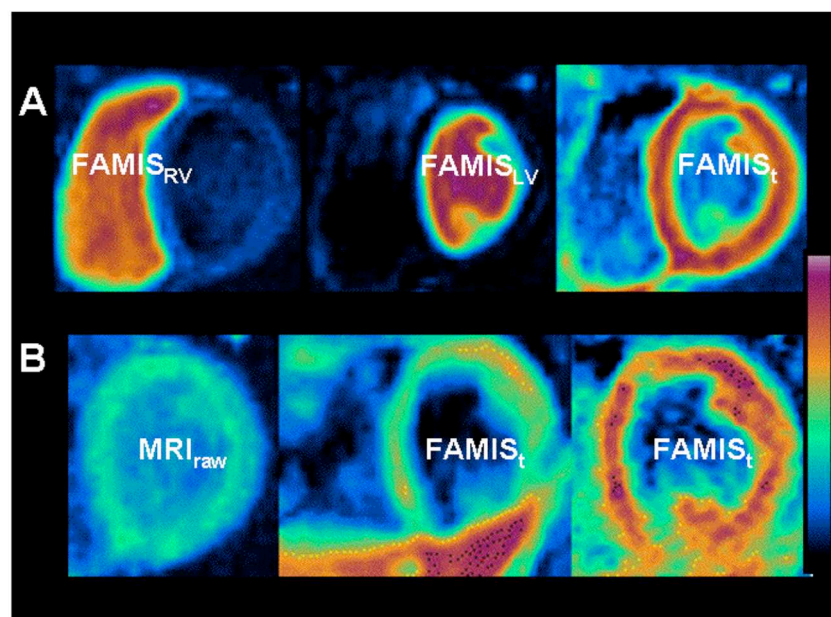


Figure 27 : Typical FAMIS results obtained from a single short axis first-pass MR acquisition at rest in a normal volunteer
A) Typical factor images computed with FAMIS from an MRI TURBO-FLASH acquisition during breath-hold. FAMIS_{RV}, right ventricular factor image; FAMIS_{LV}, left ventricular factor image; FAMIS_t, myocardial tissue factor image. **B)** In the left panel, raw image (Raw MR image) obtained from a dynamic acquisition. This image corresponded to the myocardial time immediately following the left ventricular first pass. Note the low contrast between the left cavity and the myocardium. The middle panel shows FAMIS_t during normal breathing and without motion correction. Myocardial wall is thickened by blurring, and papillary muscles are not clearly visualized. In the right panel, FAMIS_t obtained from the same normal breathing acquisition but after motion correction. Note the increased precision of myocardial border delineation. Anterior is up, lateral on the right and septal on the left.

No territory with decreased tracer uptake was observed in normal volunteers and coefficients of variation in myocardium for FAMIS_t averaged 0.173 ± 0.008 in this group. In patients, coefficients of variation for FAMIS_t at rest averaged 0.163 ± 0.37 ($p=0.50$ when compared to FAMIS_t in normal volunteers.) and 0.185 ± 0.22 for coefficients of variation for FAMIS_t under DIP stimulation ($p<0.05$ vs patients at rest). Typical examples of myocardial perfusion defects in CAD patients under stress are shown in figure 28 and figure 29. Note the endocardial perfusion defect demonstrated in Figure 29.

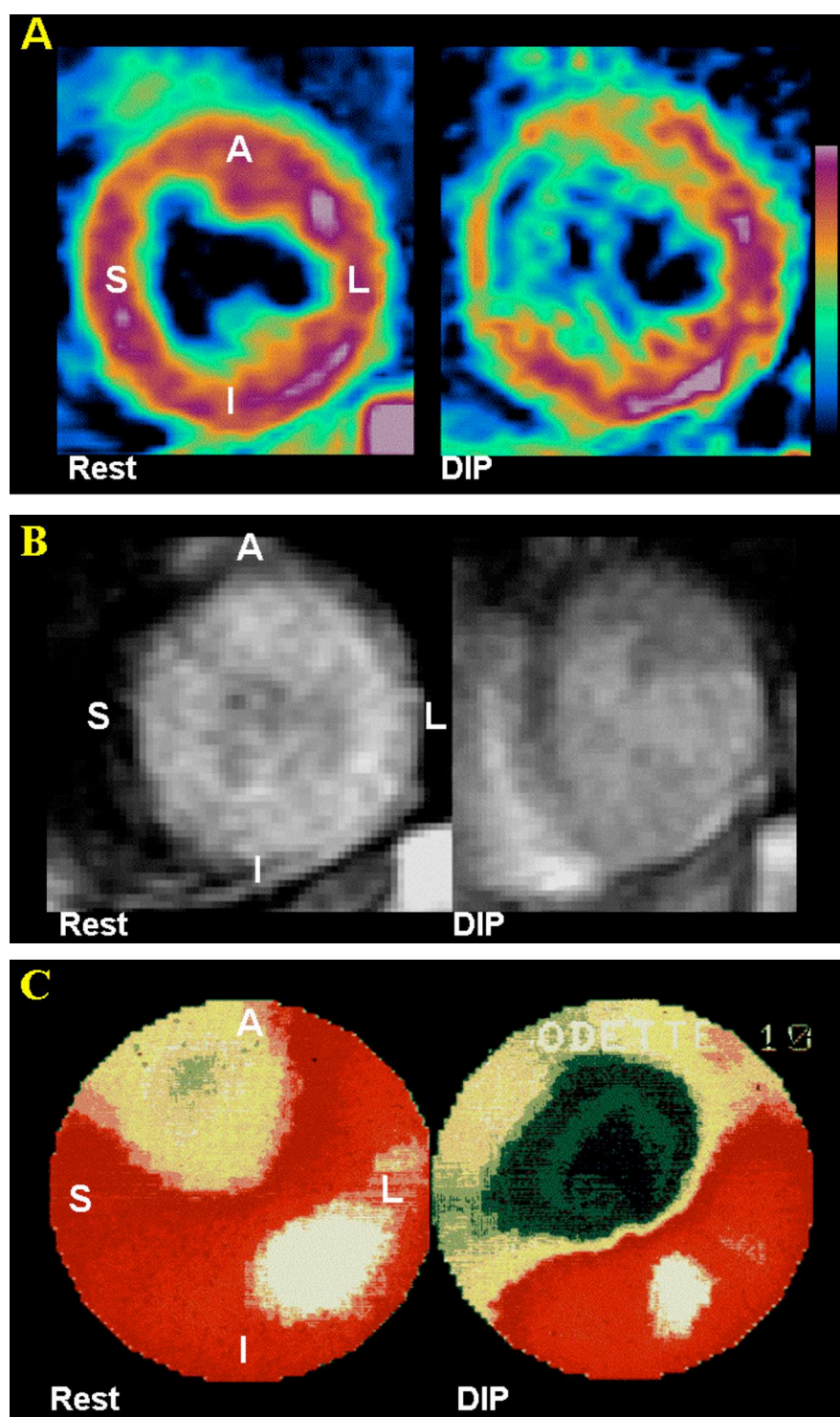


Figure 28: Comparison of myocardial images computed with FAMIS (FAMIS_t), with corresponding images taken from the dynamic sequence (Raw MR image) and SPECT in Patient #6. A: FAMIS_t: At rest, perfusion was homogeneous. Under Dipyridamole (DIP) infusion, the antero-septal wall showed a perfusion defect ; B: Raw MR image: At rest (left), perfusion seemed homogeneous, despite the difficulty in clearly separating the myocardial ring from the ventricular cavity. Under stress (right), the anterior wall appeared less perfused, but the exact limits were not clearly defined; C: Bull's eye SPECT: perfusion is homogeneous at rest (left). Under stress (right), the antero-septal wall showed under-perfusion, with an excellent concordance with FAMIS_t.

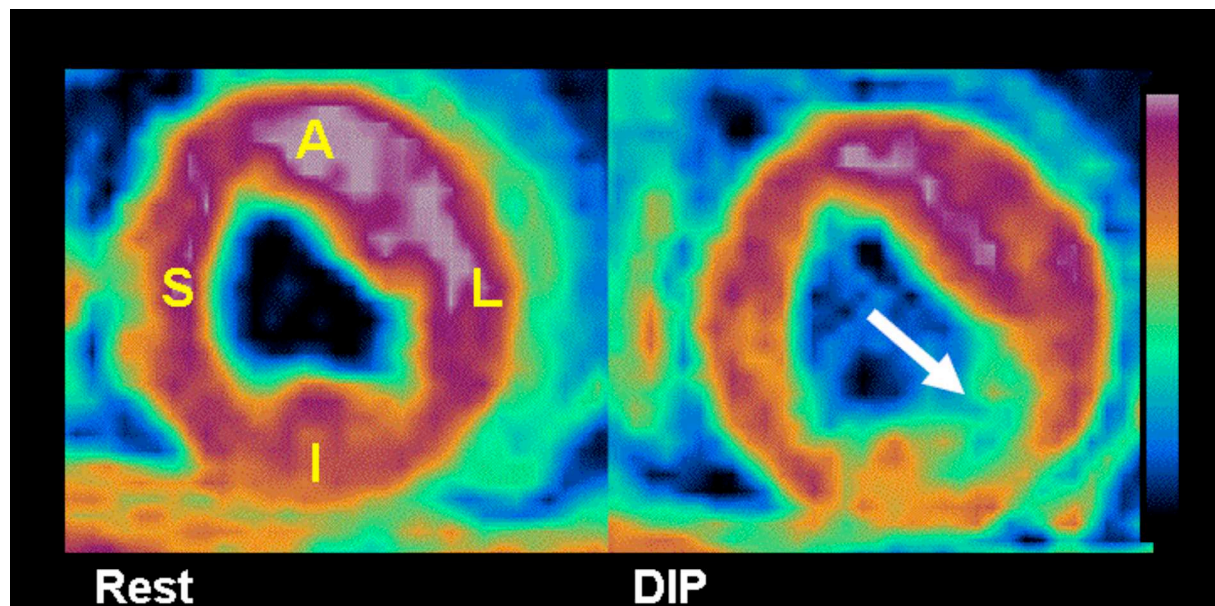


Figure 29: Sub-endocardial hypoperfusion as assessed by FAMIS analysis of MRI first-pass acquisitions. Rest (on left) and stress (on right) myocardial factor images (FAMIS) computed from Patient #8 are illustrated. While at rest there were no signs of hypoperfusion in the inferior territory, but the stress FAMIS evidenced a decreased signal intensity in the endocardial wall of the infero-lateral wall as shown by the arrow.

Comparison between Raw MR image and FAMIS for detecting CAD

Over 130 evaluations made by the 5 readers, using FAMIS for visual analysis improved perfusion assessment in 80 territories (61.5%) whereas evaluations remained unchanged in 36 territories (27.7%) and were poorer in 14 (10.8%) when compared to Raw MR image (Table 9).

ROC analysis showed that readers performed consistently better with FAMIS than with Raw MR image visual analysis ($p=0.002$ on overall reader evaluations). A large variability in results obtained with the Raw MR image was observed (range for the area under ROC curve: 0.48-0.85) while performances were high and homogeneous when using FAMIS for analysis (range for the area under ROC curve: 0.84-0.93). Only for one reader (R3) p value for Raw MR image vs FAMIS area comparison was not significant ($p=0.2$). Results of the ROC analysis are summarized in table 9.

Territory	Patient	REF	R1		R2		R3		R4		R5	
			MR _{raw} Ass.	FAMIS _t Ass.	MR _{raw} Ass.	FAMIS _t Ass.	MR _{raw} Ass.	FAMIS _t Ass.	MR _{raw} Ass.	FAMIS _t Ass.	MR _{raw} Ass.	FAMIS _t Ass.
LAD	1	-	2	4	2	3	3	3	0	2	3	4
LAD	2	+	1	4	1	4	0	4	3	4	0	4
LAD	3	-	2	0	1	0	1	0	0	1	0	0
LAD	4	-	1	0	1	1	1	0	2	4	0	0
LAD	5	+	4	4	3	4	3	3	1	3	0	4
LAD	6	+	3	4	2	4	4	4	1	4	3	4
LAD	7	-	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
LAD	8	+	0	4	1	2	1	1	0	3	0	3
LAD	9	+	3	4	1	3	1	4	1	4	0	4
LAD	10	-	1	0	1	0	0	0	1	4	1	0
LAD	11	-	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
LAD	12	-	1	1	1	0	0	0	3	1	1	2
LAD	13	+	1	3	2	3	3	3	1	2	3	3
RCA	1	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
RCA	2	-	2	0	3	0	0	0	0	0	3	0
RCA	3	+	1	4	1	4	2	4	3	4	2	3
RCA	4	+	3	1	1	4	3	4	1	3	3	4
RCA	5	-	0	0	1	0	0	0	2	1	3	0
RCA	6	-	4	0	1	0	0	0	2	0	0	0
RCA	7	+	0	3	3	3	3	4	3	4	3	4
RCA	8	-	0	0	1	1	1	0	0	1	3	0
RCA	9	+	3	0	1	0	1	1	2	3	0	0
RCA	10	-	1	4	1	3	3	4	1	0	3	4
RCA	11	+	3	4	1	4	4	4	1	4	3	3
RCA	12	+	1	1	1	4	3	4	0	4	2	3
RCA	13	+	0	3	2	4	2	4	2	3	0	3
Area												
p <			0.05		0.05		0.20		0.05		0.005	

Table 9. Data used for the ROC analysis and ROC analysis results. R1 to R5, the 5 readers; LAD, left anterior descending coronary artery; RCA, right coronary artery; +=ischemic; -=remote; REF, myocardial perfusion status; Raw MR image Ass., contrast-enhanced first-pass MR imaging visual assessment using a cine-loop process; FAMIS_t Ass., visual assessment using myocardial factor image (FAMIS_t); area, area under the ROC curve ; p, p value for Raw MR image vs FAMIS_t area comparison. 0, certainly remote ; 1, probably remote ; 2, undefined ; 3, probably ischemic ; 4, certainly ischemic

IV. DISCUSSION

In this pilot study in humans, FAMIS demonstrated the ability to compute from dynamic contrast-enhanced first-pass MRI acquisitions a factor image, related to myocardial perfusion. When applied to a set of selected patients with CAD, FAMIS allowed more accurate detection of perfusion defects when compared to the raw images analysis.

We first reported that FAMIS was able to compute homogeneous myocardial tissue images in normal volunteers at rest, as was expected since this group (younger and not age-matched with the patients) is supposed without atherosclerotic and senescent alterations and, consequently, having homogeneous perfusion. Furthermore, FAMIS provided homogeneous myocardial tissue images in most CAD patients at rest, this finding been consistent with the normal (Uren, 1994) or almost normal (Di Carli, 1995) perfusion at rest found in these populations.

We then reported that FAMIS was able to highlight the perfusion defects detected during Dipyridamole infusion in CAD patients, and that it allowed precise evaluation by readers having different levels of expertise, while analysis of raw images showed a large variability between

observers. This inter-reader variability for the analysis of MR raw images could be partially explained by: a) the degree of expertise of the readers (note that improvement of evaluation with FAMIS images was not significant for one of two radiologists) and b) the poor intrinsic quality of the MR images (as shown in figure 27 and figure 28). The latter could be in relation to 1) the distribution properties of the contrast media (extra-cellular compound, different from uptake tracers such ^{99m}Tc -MIBI or ^{201}Tl) (Saeed, 2000) and 2) the low dose of contrast agent used in this study. Related to the contrast media, it is an available and common agent routinely used for clinical acquisitions. A low dose was chosen in order 1) to allow the calculation of absolute myocardial perfusion, by avoiding saturation artifacts of ventricular and myocardial kinetics (Canet, 1995; Vallee, 1997b) and 2) to facilitate short-term repeated acquisitions if necessary (minimizing the blood pool accumulation of the agent).

Another interesting finding of our method involved the determination of the transmural perfusion gradient, as depicted in figure 29. Since the MRI pixel size was small (mean value of 2.7 mm in our study, using the Turbo-FLASH sequence), with a pixel-by-pixel analysis, such as FAMIS, we were able to separate epicardial from endocardial perfusion. This perfusion gradient was apparent during Dipyridamole stimulation, which is known to create sub-endocardial ischemia. This reported pattern could also be related to wall thinning under Dipyridamole stress, leading to a partial volume effect artifact. In an ancillary study of contractile function using cine-MRI on the same patient population, Zhao et al. (1997) showed that no major thinning of the myocardial wall during diastole was observed under Dipyridamole stress. To our knowledge, this is the first report showing evidence of such an epicardial/endocardial perfusion gradient imaged in a stenosis-related myocardial segment during Dipyridamole stress MRI in humans.

Limitations of the study

Several limitations should be acknowledged in this study. The first limitation is related to the use of a single myocardial slice acquisition. This led us to ignore the circumflex bed because we were studying a mid-ventricular slice in which accurate definition of the circumflex bed was impossible. This limitation appeared negligible because the aim of this study was to demonstrate the potential offered by FAMIS post-processing and not to report a large clinical trial on the MRI detection of CAD in patients. As shown in figure 30, myocardial perfusion could be studied in the entire heart (using two Gd-chelate injections at rest and during Dipyridamole infusion) by simultaneous acquisitions of several myocardial slices. In such conditions, the use of an accurate post-processing method will facilitate the work of the clinician. FAMIS could ease this analysis process because of the limited time required for the post-processing (in this study, 10 min. on a

SUN SPARC Station 10, but around 3 min. using the Pixies software 1.0[®], see www.apteryx.fr/pixies). Manual registration remains the most time consuming process (15 min. per slice) but should be eased by semi-automatic methods, which are under development (Delzescaux, 2001). Nurses now routinely do all those steps.

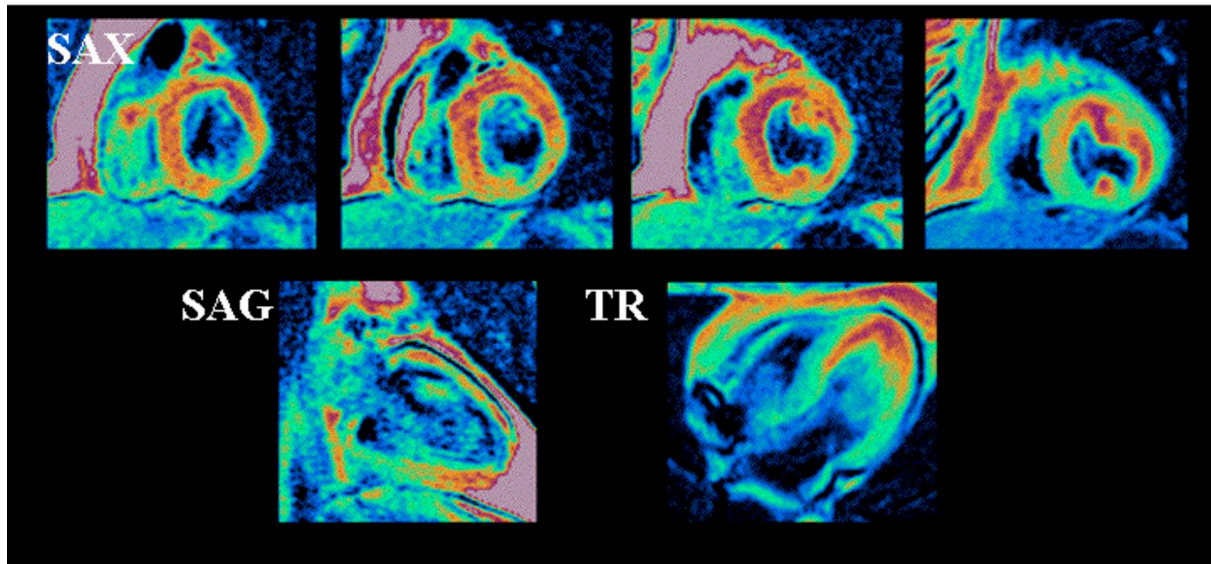


Figure 30: FAMIS post-processing of a multi-slice acquisition for myocardial perfusion. Four short axis (SAX), one sagittal (SAG), and one transverse (TR) slices from a patient were acquired during 2 rest acquisitions, and were analyzed using FAMIS as described previously. The 2 SAX at left and the SAG were acquired during a first acquisition. The 2 SAX at right and the TR were acquired during a second acquisition.

Limitations related to motion correction must also be addressed. This correction was not done in the third dimension since we were acquiring only a single slice; correction was performed on a visual basis and no objective criterion was used to assess completeness. Nevertheless, for most patients, we were able to define a series of at least 10 images presenting small translations that were easily corrected with our software. However, an inaccurate correction would decrease the sensitivity and specificity of the described approach. In fact, EKG triggering appeared to be the most sensitive issue, and no correction could be easily applied.

Perspectives.

At the present time, one of the most interesting features of MRI is related to its ability to precisely analyze myocardial contractile function. These studies provide polar maps of contractile function that are of clinical utility (van Ruge, 1994). The registration of myocardial function with

perfusion would increase the diagnostic performance of MRI in detecting coronary artery disease, as has been suggested (Hartnell, 1994; Matheijssen, 1996). This registration could be very easily done using tissue factors. Furthermore, it should be emphasized that FAMIS could be implemented along with other methods to look at myocardial perfusion using a first-pass method, such as echocardiography. In addition, FAMIS could be a potent tool, in association with MRI, for the quantification of myocardial perfusion (Vallee, 1997a), as it has already been shown for PET studies (Wu, 1995; Jamal, 1996; Ahn, 2001).

V. CONCLUSIONS

In conclusion, FAMIS could become a valuable post-processing method for the rapid and objective evaluation of contrast-enhanced MR images. Applied to multislice acquisitions, FAMIS could help bring MR perfusion evaluation into routine clinical practice.

Appendix

This appendix provides an algorithmic description of Factor Analysis of Medical Image Sequences (FAMIS). It is detailed for time MR series which follow up contrast medium enhancement. The time variable is noted t , T represents the total number of images of the series.

A.1. Physiological and statistical models

FAMIS assumes that there is a reduced number, K , of distinct functional structures in which the time signal intensity curves $C_k(t)$ is similar. $C_k(t)$ is the contrast enhancement kinetics which would be measured if the k th structure was isolated from the other ones.

Let $s_p(t)$ be the time MR signal intensity measured at pixel p ; it is assumed that $s_p(t)$ is a weighted sum of the functions $C_k(t)$. The weights represent the contribution of the pixel to the different structures; they yield a synthetic image, denoted $I_k(p)$.

Since $C_k(t)$ represent contrast enhancement functions, all their values are positive or zero. As $I_k(p)$ represent contributions to the different components, they are positive too. An error term taking into account both statistical noise and error of the model is added to complete the formulation of the hypotheses in the equation (A-1). (A-1) represents the physiological model.

$$s_p(t) = \sum_{k=1}^K I_k(p) \cdot C_k(t) + e_p(t) \text{ with } \forall k, \forall t, C_k(t) \geq 0 \text{ and } \forall k, \forall p, I_k(p) \geq 0 \quad (\text{A-1}).$$

In the case of myocardial perfusion, three functional structures are estimated ($K=3$) : the right ventricle, the left ventricle and the myocardium.

The vectors \mathbf{s}_p defined by their T components $s_p(t)$ are termed trixels.

A statistical model, the fixed-effect model is joined to the physiological model. It assumes that :

$$\mathbf{s}_p = \tilde{\mathbf{s}}_p + \boldsymbol{\varepsilon}_p \quad (\text{A-2}),$$

and that error terms $\boldsymbol{\varepsilon}_p$ are independent zero mean vectors, the variance of \mathbf{s}_p vectors is an *a priori* known positive-definite symmetric matrix, and the terms $\tilde{\mathbf{s}}_p$ belong to a subspace of dimension, Q . Under the hypothesis of Gaussian noise for vectors \mathbf{s}_p , the least-squares estimation of $\tilde{\mathbf{s}}_p$ from \mathbf{s}_p is provided by the singular value decomposition of the matrix \mathbf{S} . \mathbf{S} is the (P, T) matrix the rows of which are the vectors \mathbf{s}_p^t .

FAMIS assumes the identification between the physiological and statistical models, i.e. $K=Q$ and

$$\tilde{\mathbf{s}}_p = \sum_{k=1}^K I_k(p) \cdot \mathbf{c}_k \quad (\text{A-3}).$$

FAMIS aims at estimating the K functions $C_k(t)$ and the factor images $I_k(p)$

A.2. Pre-processing step

In order to improve signal to noise ratio and to save computing time, trixels are first clustered into square clusters (e.g. 8x8 or 4x4 trixels). Out of interest regions can be masked to remove irrelevant signals. In our example, trixels outside the heart are removed. A threshold is applied to suppress the background trixels which are not significant. This pre-processing replaces the matrix \mathbf{S} by the (P^*, T) matrix \mathbf{A} , each cluster being represented by the mean curve of all its elements.

This interactive step is displayed in the first quadrant of the Figure 1. The sum image of the series is displayed. Selected trixels are 4X4 and removed trixels are indicated by the crosses.

A.3. Orthogonal analysis

The next step is the orthogonal analysis which estimates the vectors $\tilde{\mathbf{a}}_p$ from \mathbf{a}_p . This step is performed via the singular value decomposition of the matrix \mathbf{A} :

$$\mathbf{A} = \mathbf{V} \cdot \mathbf{D} \cdot \mathbf{U}^t \quad \text{with } \mathbf{D} = \begin{pmatrix} \mu_1 & & & \\ & \ddots & & \\ & & \mu_M & \\ \mathbf{0} & & & \mathbf{0} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{V}^t \cdot \mathbf{V} = \mathbf{Id}_P, \text{ and } \mathbf{U}^t \cdot \mathbf{U} = \mathbf{Id}_T \quad (\text{A-4}).$$

The singular values $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_M$ of \mathbf{A} are all positive and arranged in descending order.

The rank K least squares approximation of \mathbf{A} is given by $\tilde{\mathbf{A}}$ such that

$$\tilde{\mathbf{A}} = \mathbf{V}_K \cdot \mathbf{D}_K \cdot \mathbf{U}_K^t \quad \text{with } \mathbf{V}_K^t \cdot \mathbf{V}_K = \mathbf{Id}_K \text{ and } \mathbf{U}_K^t \cdot \mathbf{U}_K = \mathbf{Id}_K \quad (\text{A-5}),$$

\mathbf{U}_K (resp. \mathbf{V}_K) is the (T, K) (resp. (P^*, K)) submatrix of \mathbf{U} (resp. \mathbf{V}) consisting of the K singular vectors \mathbf{u}_k (resp. \mathbf{v}_k) associated to the K largest singular values μ_k .

$$\text{The vector } \tilde{\mathbf{a}}_p \text{ is reconstituted by } \tilde{\mathbf{a}}_p = \sum_{k=1}^K v_k(p) \cdot \mu_k \cdot \mathbf{u}_k \quad (\text{A-6}).$$

The third quadrant (down left) of the Figure 1 shows three examples of original trixels \mathbf{a}_p (dotted line) and their corresponding filtered curves $\tilde{\mathbf{a}}_p$ (full line).

As \mathbf{u}_k and \mathbf{v}_k are orthogonal vectors, they have positive and negative values. So, they do not satisfy the positive constraints (equation (A-1)) and cannot be used as physiological elements.

A.4. Oblique step

A.4.1 Objectives and main equations

In fact, FAMIS assumes that the factors \mathbf{c}_k belong to the subspace generated by the K singular vectors $\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \dots, \mathbf{u}_K$. The oblique step aims at estimating the vectors \mathbf{c}_k under positive constraints. This implicates to find a (K,K) matrix \mathbf{R} of coefficients r_{kq} such that :

$$\mathbf{c}_k = \sum_{q=1}^K r_{kq} \mathbf{u}_q \text{ which is in matrix form } \mathbf{C}^t = \mathbf{R} \cdot \mathbf{U}_K^t \quad (\text{A-7}), \quad \mathbf{C} \text{ being the } (T,K) \text{ matrix of the } K \text{ factors } \mathbf{c}_k^t.$$

Using (A-5) and (A-7) the following equalities can be deduced :

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{A}} &= \mathbf{V}_K \cdot \mathbf{D}_K \cdot \mathbf{U}_K^t = \mathbf{B} \cdot \mathbf{C}^t = \mathbf{B} \cdot \mathbf{R} \cdot \mathbf{U}_K^t \\ \mathbf{B} &= \mathbf{V}_K \cdot \mathbf{D}_K \cdot \mathbf{R}^{-1} \end{aligned} \quad (\text{A-8}).$$

The matrix \mathbf{I} of the equation (A-1) is replaced by the (P^*, K) matrix \mathbf{B} , due to preprocessing step.

A.4.2. Geometrical interpretation of positive constraints

To estimate \mathbf{C} and \mathbf{B} under positive constraints, a non restrictive hypothesis is added : $\forall k, r_{k1}=1$. Defining vectors $\tilde{\mathbf{p}}_p$ as

$$\tilde{\mathbf{p}}_p = \frac{\tilde{\mathbf{a}}_p}{\mu_1 \cdot v_1(p)}, \quad \tilde{\mathbf{p}}_p = \mathbf{u}_1 + \sum_{q=2}^K \frac{\mu_q \cdot v_q(p)}{\mu_1 \cdot v_1(p)} \cdot \mathbf{u}_q = \sum_{k=1}^K \frac{B_k(p)}{\mu_1 \cdot v_1(p)} \cdot \mathbf{c}_k \quad (\text{A-9}).$$

The vectors $\tilde{\mathbf{p}}_p$ can be considered as points in the affine subspace of origin \mathbf{u}_1 and generated by the $(K-1)$ vectors $\mathbf{u}_2, \dots, \mathbf{u}_K$. The $\mathbf{c}_1, \dots, \mathbf{c}_K$ are points in the same affine subspace and (A-9) is a barycentric representation of the vectors $\tilde{\mathbf{p}}_p$ in the system of K points $\mathbf{c}_1, \dots, \mathbf{c}_K$. Thus, positive constraints on $I_k(p)$ - or $B_k(p)$ - imply that barycentric coordinates are positive or zero and all the points $\tilde{\mathbf{p}}_p$ are inside the polytope defined by the K factors $\mathbf{c}_1, \dots, \mathbf{c}_K$.

The second quadrant (top right) of the Figure 1 shows the representation of the $\tilde{\mathbf{p}}_p$ corresponding to the selected trixels, as points in the plane generated by the two vectors \mathbf{u}_2 and \mathbf{u}_3 . For $K=3$, the projections of $\tilde{\mathbf{p}}_p$ should be inside the triangle $\mathbf{c}_1, \mathbf{c}_2$, and \mathbf{c}_3 .

A.4.3. Estimation of factors

The estimation of factors is iterative; the matrices at iteration I are noted with the subscript i .

An initial solution for \mathbf{R}^0 is found by choosing : $\mathbf{r}_1^0 = \tilde{\mathbf{p}}_{p_1}$; $\mathbf{r}_2^0 = \tilde{\mathbf{p}}_{p_2}$... $\mathbf{r}_K^0 = \tilde{\mathbf{p}}_{p_K}$, where p_1 is the trixel such as $\tilde{\mathbf{p}}_{p_1}$ is the most distant of both \mathbf{u}_1 ; $\tilde{\mathbf{p}}_{p_K}$ is the most distant of $\mathbf{u}_1, \mathbf{r}_1^0, \dots, \mathbf{r}_{K-1}^0$.

\mathbf{C}^0 and \mathbf{B}^0 are then deduced using formula (A-9).

1) $\hat{\mathbf{B}}^{i+1}$ is computed by $\hat{\mathbf{B}}^{i+1} = \mathbf{W}^i \cdot (\mathbf{B}_+^i + 0.5\mathbf{B}_-^i)$ where \mathbf{B}_+^i (resp. \mathbf{B}_-^i) is the (P^*, K) matrix with positive (resp. negative) or zero elements of \mathbf{B}^i , and \mathbf{W}^i a diagonal matrix defined by $w^i(p) = 1 / \sum_{k=1}^K [b_+^i(p, k) + 0.5b_-^i(p, k)]$;

2) From $\hat{\mathbf{B}}^{i+1}$, $\hat{\mathbf{R}}^{i+1}$ is computed by : $\hat{\mathbf{R}}^{i+1} = [\mathbf{D}_K^{-1} \cdot \mathbf{V}_K^t \cdot \hat{\mathbf{B}}^{i+1}]^{-1}$ using equation (A-9);

3) $\hat{\mathbf{C}}^{i+1t} = \hat{\mathbf{R}}^{i+1} \cdot \mathbf{U}_K^t$ is computed, positive constraints on $C_k(t)$ are applied yielding \mathbf{C}^{i+1} ;

4) \mathbf{R}^{i+1} and \mathbf{B}^{i+1} matrix are finally deduced.

Denoting $d_+^{i+1} = \sum_{k=1}^K \sum_{p=1}^{P^*} b_+^{i+1}(k, p)$, $d_-^{i+1} = \sum_{k=1}^K \sum_{p=1}^{P^*} b_-^{i+1}(k, p)$, and $h^{i+1} = d_-^{i+1} / d_+^{i+1}$, the

iterations stop when one of the 4 criteria is met : $d_-^{i+1} \leq \varepsilon_1$; $h^{i+1} \leq \varepsilon_2$; $[(h^{i+1} - h^i) / h^i] \leq \varepsilon_3$; $i = i_{\max}$.

A.5. Factor image computation

In order to have a factor image according to the original sampling, the coefficients $I_k(p)$ are finally computed in the least squares sense for each pixel in the image, and not for each cluster of pixels, according to the formula $\mathbf{I} = \mathbf{S} \cdot \mathbf{C} \cdot (\mathbf{C}^t \mathbf{C})^{-1}$.

VI. COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES

Le but de ce travail était d'évaluer l'utilité de l'AFSIM, appliquée à des séries d'images IRM du premier passage d'un agent de contraste, dans l'évaluation des troubles de la perfusion. Les territoires ischémiques chez les patients ont été déterminés préalablement lors des études par coronarographie et ^{201}Tl scintigraphie, et en combinant les résultats de ces études prises comme « références » diagnostiques. Nous avons obtenu, chez les sujets sains, des images factorielles du myocarde de bonne qualité et d'intensité homogène (concordant avec une prévisible homogénéité de perfusion). Nous avons par ailleurs montré que les images factorielles du myocarde améliorent, par rapport aux images IRM du premier passage « brutes », la détection des territoires ischémiques. L'analyse des données chez les sujets sains nous a par ailleurs permis de définir l'intérêt des corrections du mouvement, notamment respiratoires, dans la définition d'images factorielles.

Le temps requis pour l'analyse factorielle s'est vu fortement réduit grâce au développement de deux logiciels : l'un pour le recalage de séries dynamiques IRM du premier passage, l'autre pour l'implémentation « semi-automatique » de l'analyse factorielle (voir www.apteryx.fr/pixies). L'analyse « semi-automatique » nous a permis d'utiliser en routine l'AFSIM sur des séquences dynamiques H_2^{15}O -TEP. Nous avons obtenu des images factorielles du myocarde couvrant presque l'ensemble du ventricule gauche et nous avons construit, à partir de ces images factorielles, des cartographies polaires représentatives de la perfusion (Mazzadi, 2003a). Le traitement des séquences IRM avec les logiciels mentionnés ci-dessus, ajouté à la possibilité d'obtenir plusieurs coupes IRM simultanées, pourrait aboutir à l'obtention d'images factorielles du myocarde sur l'ensemble du ventricule gauche et, par la suite, à la construction de cartographies polaires reflétant les troubles de la perfusion.

Les possibilités du traitement AFSIM appliqué aux séquences IRM du premier passage pour l'évaluation de la perfusion pourraient s'élargir grâce à des études portant sur : a) le développement des méthodes mathématiques impliquées dans AFSIM et b) l'établissement d'une relation entre l'intensité du signal sur l'image factorielle (obtenue à partir du traitement des séquences IRM du premier passage) et la valeur quantitative de la perfusion (calculée par microsphères radioactives).

En tant qu'utilisateurs de l'analyse factorielle, nous avons pu vérifier son efficacité, soit pour l'analyse des séquences IRM, soit pour l'analyse des séquences TEP. Néanmoins, à l'heure actuelle l'AFSIM ne tient pas compte de deux aspects dont l'impact sur la qualité des images est méconnu. Le premier aspect concerne la durée des « frames », considérée égale pour toutes les frames lors du traitement. Par exemple, une séquence composée d'images prises à 2, 4, 8, 16 et 32

secondes est considérée lors de l'analyse comme une séquence d'images étalées à 2, 4, 6, 8 et 10 (unités adimensionnelles). Cette transformation de l'échelle temporelle peut agir en « rapprochant » des courbes qui sont différentes et en augmentant les similitudes entre celles-ci. Vu que l'analyse factorielle augmente son efficacité dans la mesure où les « facteurs » ou fonctions fondamentales sont bien différenciés, cette transformation devrait nuire à la pertinence physiologique des courbes fondamentales trouvées. Le deuxième aspect est lié à la pondération des points appartenant aux fonctions fondamentales trouvées lors de l'analyse factorielle. Les points considérés possèdent une qualité de mesure en relation, d'une part, à la durée de la mesure, et d'autre part, à la valeur d'intensité du signal par rapport au bruit. Il nous semble raisonnable de pouvoir introduire dans les procédures d'ajustement un facteur de pondération pour chaque point, qui tiendrait compte de la qualité de la mesure du point. La prise en compte de ces deux aspects pourrait aider à augmenter la pertinence du traitement AFSIM.

Dans notre laboratoire, des protocoles expérimentaux sont en cours dans le but d'évaluer l'utilisation d'un nouveau produit de contraste macro-moléculaire, le CMD-A2-Gd-DOTA pour l'étude de la perfusion myocardique par IRM « in vivo » chez le porc. Ces protocoles visent, d'une part, à calculer la perfusion absolue myocardique à partir de l'étude de la cinétique du premier passage du produit de contraste et, d'autre part, à établir la relation entre les images factorielles du myocarde et la perfusion. Nous avons étudié deux animaux présentant une occlusion de l'artère coronaire descendante et cinq animaux sans occlusion. Moyennant l'injection d'adénosine (vasodilatateur) et de chlorhydrate d'esmolol (bêta-bloquant) nous avons obtenu une large gamme de débits ($0,5$ à $6,5 \text{ ml.min}^{-1}.\text{g}^{-1}$). Des images sur deux niveaux de coupe du premier passage de l'agent de contraste ont été imagées avec une séquence de type Turbo-Flash saturation-récupération pondérée en T1 avec un appareil de 1,5 Tesla. Nous avons extrait des paramètres semi-quantitatifs de perfusion (pente maximale et variation maximale de signal) des courbes du premier passage et nous les avons comparés aux débits de référence calculés par la technique de microsphères radioactives. A l'heure actuelle, nous avons constaté une bonne corrélation entre les paramètres IRM semi-quantitatifs et les débits de référence sur des segments myocardiques régionaux (Figure 31). La bonne définition des images factorielles du myocarde obtenues par traitement AFSIM a permis leur emploi pour le dessin des régions lors des analyses semiquantitatives. Néanmoins, l'état d'avancement du projet ne permet pas encore de conclure sur la relation entre l'intensité du signal sur l'image factorielle du myocarde et la valeur quantitative de la perfusion.

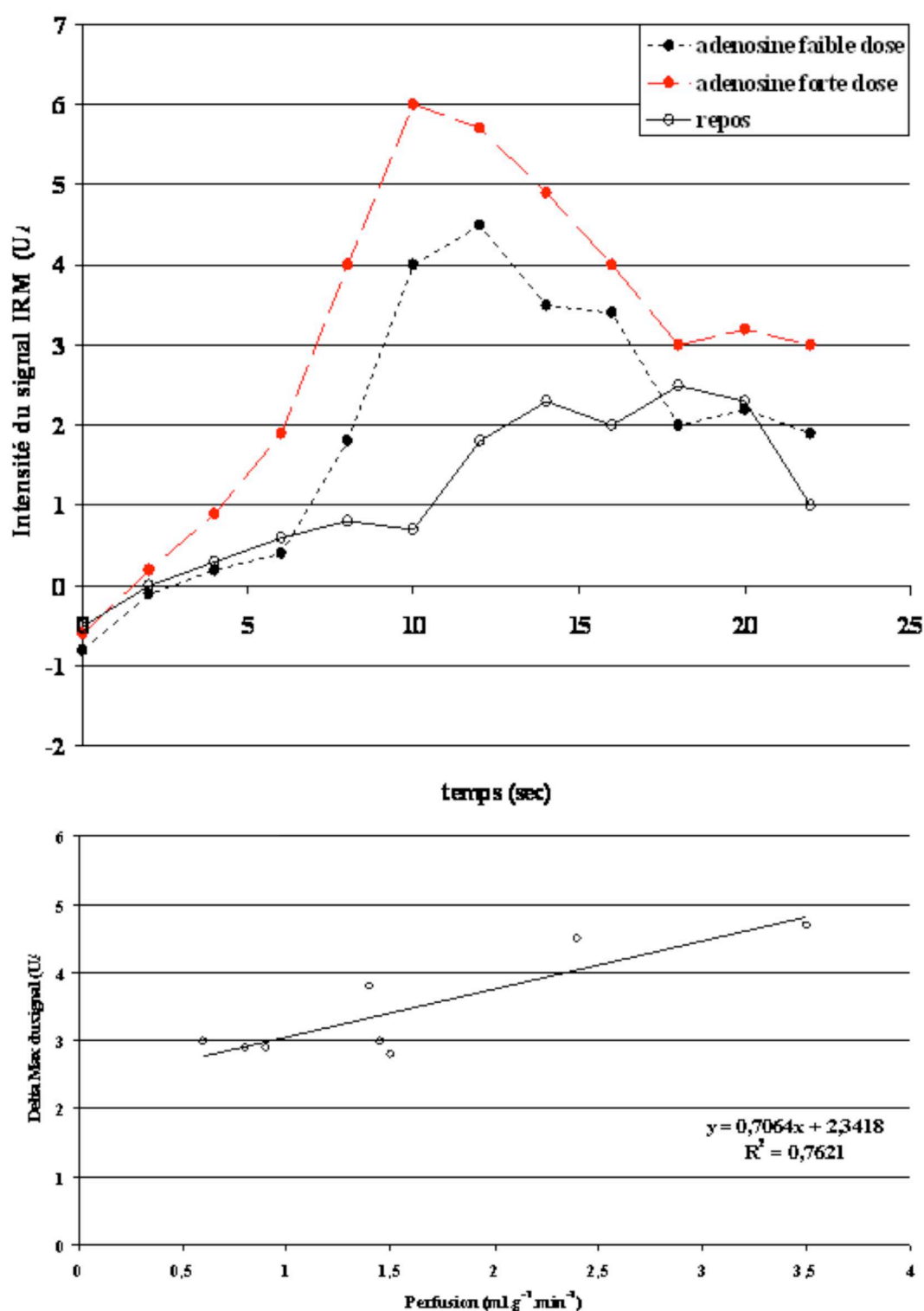


Figure 31. Evaluation semiquantitative de la perfusion myocardique par IRM (d'après Wilfried Maï). En haut, évolution de l'intensité du signal IRM (UA, unités arbitraires) lors de l'injection d'un agent de contraste intravasculaire (le CMD-A2-Gd-DOTA) chez un cochon. Les valeurs ont été obtenues à partir d'une région d'intérêt placée sur un territoire latéral épicaudique et au cours des différents stress pharmacologiques. En bas, courbe de régression linéaire entre la perfusion myocardique (par microsphères) sur des territoires latéraux épicaudiques et la variation maximale du signal au cours du premier passage de l'agent de contraste.

BIBLIOGRAPHIE

- Ahn J.Y., Lee D.S., Lee J.S., Kim S.K., Cheon G.J., Yeo J.S., et al. Quantification of regional myocardial blood flow using dynamic H₂(15)O PET and factor analysis. *J Nucl Med*, 2001, 42, 5; pp 782-787.
- Akinboboye O.O., Idris O., Chou R.L., Sciacca R.R., Cannon P.J. et Bergmann S.R. Absolute quantitation of coronary steal induced by intravenous dipyridamole. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37, 1; pp 109-116.
- Al-Saadi N., Nagel E., Gross M., Bornstedt A., Schnackenburg B., Klein C., et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 2000, 101, 12; pp 1379-1383.
- Armstrong W.F. Hibernating myocardium: asleep or part dead ? *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28, 2; pp 530-535.
- Bell M.R., Lerman L.O. et Rumberger J.A. Validation of minimally invasive measurement of myocardial perfusion using electron beam computed tomography and application in human volunteers. *Heart*, 1999, 81, 6; pp 628-635.
- Beller G.A. Noninvasive assessment of myocardial viability. *N Engl J Med*, 2000, 343, 20; pp 1488-1490.
- Bergmann S.R., Herrero P., Markham J., Weinheimer C.J. et Walsh M.N. Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 14, 3; pp 639-652.
- Bogaert J., Maes A., Van de Werf F., Bosmans H., Herregods M.C., Nuyts J., et al. Functional recovery of subepicardial myocardial tissue in transmural myocardial infarction after successful reperfusion: an important contribution to the improvement of regional and global left ventricular function. *Circulation*, 1999, 99, 1; pp 36-43.
- Bogaert J. et Rademakers F.E. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280, 2; pp H610-620.
- Bonnerot V., Charpentier A., Frouin F., Kalifa C., Vanel D. et Di Paola R. Factor analysis of dynamic magnetic resonance imaging in predicting the response of osteosarcoma to chemotherapy. *Invest Radiol*, 1992, 27, 10; pp 847-855.
- Briguet A. et Revel D. La tomographie par résonance magnétique. In: Grangeat P, editor. *La tomographie médicale*. Paris: Hermes-Lavoisier, 2002: pp.
- Brix G., Zaers J., Adam L.E., Bellemann M.E., Ostertag H., Trojan H., et al. Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol. National Electrical Manufacturers Association. *J Nucl Med*, 1997, 38, 10; pp 1614-1623.
- Buvat I. *Analyse factorielle de séquences d'images dynamiques*, 2003.
- Canet E., Douek P., Janier M., Bendid K., Amaya J., Millet P., et al. Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging*, 1995, 5, 4; pp 411-415.
- Canty J.M., Jr. et Fallavollita J.A. Chronic hibernation and chronic stunning: a continuum. *J Nucl Cardiol*, 2000, 7, 5; pp 509-527.
- Casali C., Janier M., Canet E., Obadia J.F., Benderbous S., Corot C., et al. Evaluation of Gd-DOTA-labeled dextran polymer as an intravascular MR contrast agent for myocardial perfusion. *Acad Radiol*, 1998, 5 Suppl 1; pp S214-218.

- Chaudhry F.A., Tauke J.T., Alessandrini R.S., Vardi G., Parker M.A. et Bonow R.O. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34, 3; pp 730-738.
- Cigarroa C.G., deFilippi C.R., Brickner M.E., Alvarez L.G., Wait M.A. et Grayburn P.A. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation*, 1993, 88, 2; pp 430-436.
- Clarysse P., Han M., Croisille P. et Magnin I.E. Exploratory analysis of the spatio-temporal deformation of the myocardium during systole from tagged MRI. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2002, 49, 11; pp 1328-1339.
- Cleutjens J.P., Blankesteyn W.M., Daemen M.J. et Smits J.F. The infarcted myocardium: simply dead tissue, or a lively target for therapeutic interventions. *Cardiovasc Res*, 1999, 44, 2; pp 232-241.
- Coppens A., Sibonama M., Bol A. et Michel C. MEDIMAN: an object oriented programming approach for medical image analysis. *IEEE Trans Nucl Sci*, 1993, 40; pp 950-955.
- Crea F., Pupita G., Galassi A.R., el Tamimi H., Kaski J.C., Davies G.J., et al. Effect of theophylline on exercise-induced myocardial ischaemia. *Lancet*, 1989, 1, 8640; pp 683-686.
- Croisille P. Myocardial viability assessed with tagged MRI. *Magma*, 2000, 11, 1-2; pp 47-48.
- Croisille P., Mazzadi A.N. et Janier M.F. IRM de la perfusion myocardique: application à l'étude de la maladie coronaire. *Angiographie par résonance magnétique*. Paris: Douek, Ph., 2002: pp 213-222.
- Cullen J.H., Horsfield M.A., Reek C.R., Cherryman G.R., Barnett D.B. et Samani N.J. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33, 5; pp 1386-1394.
- Cunningham I. Computed Tomography. In: Bronzino JD, editor. *The Biomedical Engineering Handbook*. Vol 1. Florida: CRC Press, 2000: pp 62-61.
- Curtis H., Barnes N., Schnek A. et Flores G. *Biologia*. Buenos Aires, 2000.
- Defrise M. et Trebossen R. La tomographie d'émission de positons. In: Grangeat P, editor. *La tomographie médicale*. Paris: Hermes-Lavoisier, 2002: pp.
- DeFronzo R.A., Tobin J.D. et Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979, 237, 3; pp E214-223.
- Delzescaux T., Frouin F., De Cesare A., Philipp-Foliguet S., Zeboudj R., Janier M., et al. Adaptive and self-evaluating registration method for myocardial perfusion assessment. *Magma*, 2001, 13, 1; pp 28-39.
- Dendale P., Franken P.R., van der Wall E.E. et de Roos A. Wall thickening at rest and contractile reserve early after myocardial infarction: correlation with myocardial perfusion and metabolism. *Coron Artery Dis*, 1997, 8, 5; pp 259-264.
- Depre C., Vanoverschelde J.L., Melin J.A., Borgers M., Bol A., Ausma J., et al. Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol*, 1995, 268, 3 Pt 2; pp H1265-1275.
- Di Carli M., Czernin J., Hoh C.K., Gerbaudo V.H., Brunken R.C., Huang S.C., et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1995, 91, 7; pp 1944-1951.

- Di Carli M.F., Asgarzadie F., Schelbert H.R., Brunken R.C., Rokhsar S. et Maddahi J. Relation of myocardial perfusion at rest and during pharmacologic stress to the PET patterns of tissue viability in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol*, 1998, 5, 6; pp 558-566.
- Di Paola R., Bazin J., Aubry F. et al e. Handling of dynamic sequences in nuclear medicine. *IEEE Trans Nucl Sci*, 1982, 29; pp 1310-1321.
- Dodge H. et Sheehan F. Quantitative angiographic techniques. In: Fozzard et al., editor. *The heart and cardiovascular system*. New York: Raven Press, 1986: pp.
- Dorfman D.D., Berbaum K.S. et Metz C.E. Receiver operating characteristic rating analysis. Generalization to the population of readers and patients with the jackknife method. *Invest Radiol*, 1992, 27, 9; pp 723-731.
- Doyle M. et Biederman R.W. Future prospects in cardiac magnetic resonance imaging. *Curr Cardiol Rep*, 2003, 5, 1; pp 83-90.
- Fallavollita J.A. et Canty J.M., Jr. Differential 18F-2-deoxyglucose uptake in viable dysfunctional myocardium with normal resting perfusion: evidence for chronic stunning in pigs. *Circulation*, 1999, 99, 21; pp 2798-2805.
- Fallavollita J.A., Logue M. et Canty J.M., Jr. Stability of hibernating myocardium in pigs with a chronic left anterior descending coronary artery stenosis: absence of progressive fibrosis in the setting of stable reductions in flow, function and coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37, 7; pp 1989-1995.
- Fallavollita J.A., Logue M. et Canty J.M., Jr. Coronary patency and its relation to contractile reserve in hibernating myocardium. *Cardiovasc Res*, 2002, 55, 1; pp 131-140.
- Fallavollita J.A., Perry B.J. et Canty J.M., Jr. 18F-2-deoxyglucose deposition and regional flow in pigs with chronically dysfunctional myocardium. Evidence for transmural variations in chronic hibernating myocardium. *Circulation*, 1997, 95, 7; pp 1900-1909.
- Ferrara K.W. Blood flow measurement using ultrasound. In: Bronzino JD, editor. *The biomedical Engineering Handbook*. Vol 1. Florida: CRC Press, 2000: pp 65-17.
- Frouin F., Bazin J.P., Di Paola M., Jolivet O. et Di Paola R. FAMIS: a software package for functional feature extraction from biomedical multidimensional images. *Comput Med Imaging Graph*, 1992, 16; pp 81-91.
- Gallagher K.P., Kumada T., Koziol J.A., McKown M.D., Kemper W.S. et Ross J., Jr. Significance of regional wall thickening abnormalities relative to transmural myocardial perfusion in anesthetized dogs. *Circulation*, 1980, 62, 6; pp 1266-1274.
- Gallagher K.P., Matsuzaki M., Osakada G., Kemper W.S. et Ross J., Jr. Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Circ Res*, 1983a, 52, 6; pp 716-729.
- Gallagher K.P., Matsuzaki M., Osakada G., Kemper W.S. et Ross J., Jr. Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Circ Res*, 1983b, 52, 6; pp 716-729.
- Gambhir S.S., Schwaiger M., Huang S.C., Krivokapich J., Schelbert H.R., Nienaber C.A., et al. Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and fluorine-18 deoxyglucose. *J Nucl Med*, 1989, 30, 3; pp 359-366.
- Gerber B.L., Ordoubadi F.F., Wijns W., Vanoverschelde J.L., Knuuti M.J., Janier M., et al. Positron emission tomography using (18)F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic

glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community Concerted Action Multicenter study on use of (18)F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Viability. *Eur Heart J*, 2001, 22, 18; pp 1691-1701.

Geskin G., Kramer C.M., Rogers W.J., Theobald T.M., Pakstis D., Hu Y.L., et al. Quantitative assessment of myocardial viability after infarction by dobutamine magnetic resonance tagging. *Circulation*, 1998, 98, 3; pp 217-223.

Gibbons R.J. Myocardial perfusion imaging. *Heart*, 2000, 83, 3; pp 355-360.

Gould K. Coronary Artery Stenosis. In: Elsevier Science Publishing Co, editor. New York, 1991: pp.

Gould K.L. et Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*, 1974, 34, 1; pp 48-55.

Hartnell G., Cerel A., Kamalesh M., Finn J.P., Hill T., Cohen M., et al. Detection of myocardial ischemia: value of combined myocardial perfusion and cineangiographic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 1994, 163, 5; pp 1061-1067.

Hendel R.C., Jamil T. et Glover D.K. Pharmacologic stress testing: new methods and new agents. *J Nucl Cardiol*, 2003, 10, 2; pp 197-204.

Herrero P., Markham J., Shelton M.E., Weinheimer C.J. et Bergmann S.R. Noninvasive quantification of regional myocardial perfusion with rubidium-82 and positron emission tomography. Exploration of a mathematical model. *Circulation*, 1990, 82, 4; pp 1377-1386.

Heusch G. et Schulz R. Perfusion-contraction match and mismatch. *Basic Res Cardiol*, 2001, 96, 1; pp 1-10.

Heyndrickx G.R., Millard R.W., McRitchie R.J., Maroko P.R. et Vatner S.F. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1975, 56, 4; pp 978-985.

Homans D.C., Asinger R., Elsperger K.J., Erlien D., Sublett E., Mikell F., et al. Regional function and perfusion at the lateral border of ischemic myocardium. *Circulation*, 1985, 71, 5; pp 1038-1047.

Hu X., Chen W., Patel M. et Ugurbil K. Chemical-shift Imaging: An introduction to its theory and practice. In: Bronzino J, editor. *The Biomedical Engineering Handbook*. Vol 1. Florida: CRC Press, 2000: pp 63-31.

Iida H., Tamura Y., Kitamura K., Bloomfield P.M., Eberl S. et Ono Y. Histochemical correlates of (15)O-water-perfusible tissue fraction in experimental canine studies of old myocardial infarction. *J Nucl Med*, 2000, 41, 10; pp 1737-1745.

Iskandrian A.S., Verani M.S. et Heo J. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 1994, 1, 1; pp 94-111.

Itti R. et Andre-Fouet X. The best in 2000 on heart imaging: "the transparent heart". *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2001, 94 Spec No 1; pp 83-90.

Jamal F., Janier M., Herrero P., Frouin F., Gregoire M. et Witmeyer P. Myocardial perfusion assessment with O15-water using factor analysis. *J Nucl Med*, 1996, 37, Suppl; pp 147P.

Janier M. Etude de la perfusion et du métabolisme myocardiques par la tomographie d'émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique. 221. Th: *Biologie Humaine*: Claude Bernard-Lyon 1. Lyon. 1998.

- Janier M., Mazzadi A., Lionnet M., Frouin F., André-Fouët X., Cinotti L., et al. Factor Analysis of Medical Image Sequences improves evaluation of First-Pass MR Imaging acquisitions for myocardial perfusion. *Acad Radiol*, 2002, 9, 1; pp 26-39.
- Kloner R.A., Arimie R.B., Kay G.L., Cannom D., Matthews R., Bhandari A., et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis*, 2001, 12, 5; pp 349-356.
- Kramer C.M., Malkowski M.J., Mankad S., Theobald T.M., Pakstis D.L. et Rogers W.J., Jr. Magnetic resonance tagging and echocardiographic response to dobutamine and functional improvement after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J*, 2002, 143, 6; pp 1046-1051.
- Kramer C.M., Rogers W.J., Jr., Mankad S., Theobald T.M., Pakstis D.L. et Hu Y.L. Contractile reserve and contrast uptake pattern by magnetic resonance imaging and functional recovery after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36, 6; pp 1835-1840.
- Larsson H.B., Fritz-Hansen T., Rostrup E., Sondergaard L., Ring P. et Henriksen O. Myocardial perfusion modeling using MRI. *Magn Reson Med*, 1996, 35, 5; pp 716-726.
- Lauerma K., Virtanen K.S., Sipila L.M., Hekali P. et Aronen H.J. Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization. *Circulation*, 1997, 96, 9; pp 2859-2867.
- Levine R., Gillam L. et Weyman A. Echocardiography in cardiac research. In: Fozzard et al, editor. *The heart and cardiovascular system*. New York: Raven Press, 1986: pp.
- Lima J.A., Jeremy R., Guier W., Bouton S., Zerhouni E.A., McVeigh E., et al. Accurate systolic wall thickening by nuclear magnetic resonance imaging with tissue tagging: correlation with sonomicrometers in normal and ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21, 7; pp 1741-1751.
- Loimaala A., Groundstroem K., Pasanen M. et Vuori I.I. Overall and Segmental Agreement of Stress Echocardiography. *Echocardiography*, 1999, 16, 6; pp 531-538.
- Lysel M.V. X-Ray projection angiography. In: Bronzino JD, editor. *The biomedical Engineering Handbook*. Vol 1. Florida: CRC Press, 2000: pp 61-68.
- Maï W. Evaluation de la perfusion myocardique in vivo par IRM de premier passage avec un agent de contraste paramagnetique macromoleculaire (CMD-A2-Gd-DOTA). 56. Th: Université Claude Bernard-Lyon1. Lyon. 2000.
- Manning W.J., Atkinson D.J., Grossman W., Paulin S. et Edelman R.R. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18, 4; pp 959-965.
- Marinho N.V., Keogh B.E., Costa D.C., Lammerstma A.A., Ell P.J. et Camici P.G. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation*, 1996, 93, 4; pp 737-744.
- Marshall R.C., Tillisch J.H., Phelps M.E., Huang S.C., Carson R., Henze E., et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation*, 1983, 67, 4; pp 766-778.
- Matheijssen N.A., Louwerenburg H.W., van Rugge F.P., Arens R.P., Kauer B., de Roos A., et al. Comparison of ultrafast dipyridamole magnetic resonance imaging with dipyridamole SestaMIBI SPECT for detection of perfusion abnormalities in patients with one-vessel

- coronary artery disease: assessment by quantitative model fitting. *Magn Reson Med*, 1996, 35, 2; pp 221-228.
- Maurer G. Contrast echocardiography: clinical utility. *Echocardiography*, 2000, 17, 6 Pt 2; pp S5-9.
- Mazzadi A.N., Andre-Fouet X., Duisit J., Gebuhrer V., Costes N., Chevalier P., et al. Cardiac retention of [11C]HED in genotyped long QT patients: a potential amplifier role for severity of the disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003a, 285, 3; pp H1286-1293.
- Mazzadi A.N., Croisille P., Andre-Fouet X., Fol S., Duisit J., Ovize M., et al. Myocardial perfusion and glucose uptake coupling in CAD patients. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2003b, 19, 5; pp 389-399.
- Mazzadi A.N., Janier M.F., Brossier B., Andre-Fouet X., Mc Fadden E., Revel D., et al. Dobutamine-tagged MRI for inotropic reserve assessment in severe CAD: relationship with PET findings. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004 (10.1152/ajpheart.00704.2003).
- McVeigh E.R. et Zerhouni E.A. Noninvasive measurement of transmural gradients in myocardial strain with MR imaging. *Radiology*, 1991, 180, 3; pp 677-683.
- Melon P.G., de Landsheere C.M., Degueldre C., Peters J.L., Kulbertus H.E. et Pierard L.A. Relation between contractile reserve and positron emission tomographic patterns of perfusion and glucose utilization in chronic ischemic left ventricular dysfunction: implications for identification of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30, 7; pp 1651-1659.
- Meluzin J., Cigarroa C.G., Brickner M.E., Cerny J., Spinarova L., Frelich M., et al. Dobutamine echocardiography in predicting improvement in global left ventricular systolic function after coronary bypass or angioplasty in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol*, 1995, 76, 12; pp 877-880.
- Meza M.F., Ramee S., Collins T., Stapleton D., Milani R.V., Murgo J.P., et al. Knowledge of perfusion and contractile reserve improves the predictive value of recovery of regional myocardial function postrevascularization: a study using the combination of myocardial contrast echocardiography and dobutamine echocardiography. *Circulation*, 1997, 96, 10; pp 3459-3465.
- Miller R.R., DeMaria A.N., Amsterdam E.A., Mailander M.M., Zelis R., Lurie A.J., et al. Improvement of reduced left ventricular diastolic compliance in ischemic heart disease after successful coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol*, 1975, 35, 1; pp 11-16.
- Moore C.C., O'Dell W.G., McVeigh E.R. et Zerhouni E.A. Calculation of three-dimensional left ventricular strains from biplanar tagged MR images. *J Magn Reson Imaging*, 1992, 2, 2; pp 165-175.
- Mottley J. Ultrasonic Imaging. In: Bronzino JD, editor. *The Biomedical Engineering Handbook*. Vol 1. Florida: CRC Press, 2000: pp 65-17.
- Murry C.E., Jennings R.B. et Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74, 5; pp 1124-1136.
- O'Dell W.G., Moore C.C., Hunter W.C., Zerhouni E.A. et McVeigh E.R. Three-dimensional myocardial deformations: calculation with displacement field fitting to tagged MR images. *Radiology*, 1995, 195, 3; pp 829-835.
- Pace L., Filardi P.P., Cuocolo A., Prastaro M., Acampa W., Dellegrottaglie S., et al. Diagnostic accuracy of low-dose dobutamine echocardiography in predicting post-revascularisation recovery of function in patients with chronic coronary artery disease: relationship to thallium-201 uptake. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28, 11; pp 1616-1623.

- Pagano D., Bonser R.S., Townend J.N., Ordoubadi F., Lorenzoni R. et Camici P.G. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischemic heart failure. *Heart*, 1998, 79, 3; pp 281-288.
- Panza J.A., Dilsizian V., Curiel R.V., Unger E.F., Laurienzo J.M. et Kitsiou A.N. Myocardial blood flow at rest and contractile reserve in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol*, 1999, 6, 5; pp 487-494.
- Pasquet A., Lauer M.S., Williams M.J., Secknus M.A., Lytle B. et Marwick T.H. Prediction of global left ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Impact of pre-operative myocardial function, perfusion, and metabolism. *Eur Heart J*, 2000, 21, 2; pp 125-136.
- Pasquet A., Williams M.J., Secknus M.A., Zuchowski C., Lytle B.W. et Marwick T.H. Correlation of preoperative myocardial function, perfusion, and metabolism with postoperative function at rest and stress after bypass surgery in severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 1999, 84, 1; pp 58-64.
- Patlak C.S., Blasberg R.G. et Fenstermacher J.D. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple- time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1983, 3, 1; pp 1-7.
- Perrone-Filardi P., Bacharach S.L., Dilsizian V., Maurea S., Marin-Neto J.A., Arrighi J.A., et al. Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20, 1; pp 161-168.
- Phelps M., Mazziotta J. et Schelbert H., editors. *Positron Emission Tomography and Autoradiography*. New York: Raven Press, 1986.
- Picano E., Pogliani M., Lattanzi F., Distanto A. et L'Abbate A. Exercise capacity after acute aminophylline administration in angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1989a, 63, 1; pp 14-16.
- Picano E., Testa R., Pogliani M., Lattanzi F., Gaudio V. et L'Abbate A. Increase of walking capacity after acute aminophylline administration in intermittent claudication. *Angiology*, 1989b, 40, 12; pp 1035-1039.
- Power T.P., Kramer C.M., Shaffer A.L., Theobald T.M., Petruolo S., Reichek N., et al. Breath-hold dobutamine magnetic resonance myocardial tagging: normal left ventricular response. *Am J Cardiol*, 1997, 80, 9; pp 1203-1207.
- Rademakers F.E., Rogers W.J., Guier W.H., Hutchins G.M., Siu C.O., Weisfeldt M.L., et al. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation*, 1994, 89, 3; pp 1174-1182.
- Rahimtoola S.H. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation*, 1985, 72, 6 Pt 2; pp V123-135.
- Rahimtoola S.H. Hibernating myocardium is hypoperfused. *Basic Res Cardiol*, 1997, 92 Suppl 2; pp 9-11.
- Ramasamy R., Hwang Y.C., Whang J. et Bergmann S.R. Protection of ischemic hearts by high glucose is mediated, in part, by GLUT-4. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281, 1; pp H290-297.
- Saeed M., Wendland M.F., Watzinger N., Akbari H. et Higgins C.B. MR contrast media for myocardial viability, microvascular integrity and perfusion. *Eur J Radiol*, 2000, 34, 3; pp 179-195.

- Sawada S., Elsner G., Segar D.S., O'Shaughnessy M., Khouri S., Foltz J., et al. Evaluation of patterns of perfusion and metabolism in dobutamine-responsive myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29, 1; pp 55-61.
- Schaefer S., van Tyen R. et Saloner D. Evaluation of myocardial perfusion abnormalities with gadolinium-enhanced snapshot MR imaging in humans. Work in progress. *Radiology*, 1992, 185, 3; pp 795-801.
- Schaefer W.M., Nowak B., Kaiser H.J., Koch K.C., Block S., vom Dahl J., et al. Comparison of microsphere-equivalent blood flow (15O-water PET) and relative perfusion (99mTc-tetrofosmin SPECT) in myocardium showing metabolism-perfusion mismatch. *J Nucl Med*, 2003, 44, 1; pp 33-39.
- Schelbert H.R. Measurements of myocardial metabolism in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol*, 1998, 82, 5A; pp 61K-67K.
- Schindler T.H., Magosaki N., Jeserich M., Nitzsche E., Oser U., Abdollahnia T., et al. 3D assessment of myocardial perfusion parameter combined with 3D reconstructed coronary artery tree from digital coronary angiograms. *Int J Card Imaging*, 2000, 16, 1; pp 1-12.
- Schinkel A.F., Bax J.J., van Domburg R., Elhendy A., Valkema R., Vourvouri E.C., et al. Dobutamine-induced contractile reserve in stunned, hibernating, and scarred myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Med*, 2003, 44, 2; pp 127-133.
- Schulz R., Guth B.D., Pieper K., Martin C. et Heusch G. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expense of metabolic recovery. A model of short-term hibernation. *Circ Res*, 1992, 70, 6; pp 1282-1295.
- Schulz R., Rose J., Martin C., Brodde O.E. et Heusch G. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation*, 1993, 88, 2; pp 684-695.
- Schwaiger M., Brunken R., Grover-McKay M., Krivokapich J., Child J., Tillisch J.H., et al. Regional myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8, 4; pp 800-808.
- Schwaiger M. et Pirich C. [Positron emission tomography]. *Z Kardiol*, 2000, 89 Suppl 1; pp 59-66.
- Schwarz E.R., Schoendube F.A., Kostin S., Schmiedtke N., Schulz G., Buell U., et al. Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31, 5; pp 1018-1026.
- Scott C.H., Sutton M.S., Gusani N., Fayad Z., Kraitchman D., Keane M.G., et al. Effect of dobutamine on regional left ventricular function measured by tagged magnetic resonance imaging in normal subjects. *Am J Cardiol*, 1999, 83, 3; pp 412-417.
- Shivalkar B., Flameng W., Szilard M., Pislaru S., Borgers M. et Vanhaecke J. Repeated stunning precedes myocardial hibernation in progressive multiple coronary artery obstruction. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34, 7; pp 2126-2136.
- Sklenar J., Ismail S., Villanueva F.S., Goodman N.C., Glasheen W.P. et Kaul S. Dobutamine echocardiography for determining the extent of myocardial salvage after reperfusion. An experimental evaluation. *Circulation*, 1994, 90, 3; pp 1502-1512.
- Skopicki H.A., Abraham S.A., Weissman N.J., Mukerjee A.K., Alpert N.M., Fischman A.J., et al. Factors influencing regional myocardial contractile response to inotropic stimulation. Analysis in humans with stable ischemic heart disease. *Circulation*, 1996, 94, 4; pp 643-650.
- Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C., Des Rosiers M.H., Patlak C.S., Pettigrew K.D., et al. The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization:

- theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*, 1977, 28, 5; pp 897-916.
- Sun K.T., Czernin J., Krivokapich J., Lau Y.K., Bottcher M., Maurer G., et al. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism, and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation*, 1996, 94, 12; pp 3146-3154.
- Tripp M.R., Meyer W., Einzig S., Leonard J.J., Swayze C.R. et Fox I.J. Simultaneous regional myocardial blood flows by tritiated water and microspheres. *Am J Physiol*, 1977, 232, 2; pp H173-190.
- Tsui B. Single-Photon Emission Computed Tomography. In: Bronzino JD, editor. *The Biomedical Engineering Handbook*. Vol 1. Florida: CRC Press, 2000: pp 64-10.
- Uren N.G., Melin J.A., De Bruyne B., Wijns W., Baudhuin T. et Camici P.G. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*, 1994, 330, 25; pp 1782-1788.
- Vallee J.P., Sostman H.D., MacFall J.R. et Coleman R.E. Quantification of myocardial perfusion with MRI and exogenous contrast agents. *Cardiology*, 1997a, 88, 1; pp 90-105.
- Vallee J.P., Sostman H.D., MacFall J.R., DeGrado T.R., Zhang J., Sebbag L., et al. Quantification of myocardial perfusion by MRI after coronary occlusion. *Magn Reson Med*, 1998, 40, 2; pp 287-297.
- Vallee J.P., Sostman H.D., MacFall J.R., Wheeler T., Hedlund L.W., Spritzer C.E., et al. MRI quantitative myocardial perfusion with compartmental analysis: a rest and stress study. *Magn Reson Med*, 1997b, 38, 6; pp 981-989.
- van den Heuvel A.F., Bax J.J., Blanksma P.K., Vaalburg W., Crijns H.J. et van Veldhuisen D.J. Abnormalities in myocardial contractility, metabolism and perfusion reserve in non-stenotic coronary segments in heart failure patients. *Cardiovasc Res*, 2002, 55, 1; pp 97-103.
- van Dijkman P.R., Kuijpers D.A., Blom B.M. et van Herpen G. Dobutamine stress magnetic resonance imaging: a valuable method in the noninvasive diagnosis of ischemic heart disease. *J Electrocardiol*, 2002, 35 Suppl; pp 57-59.
- van Rugge F.P., van der Wall E.E., Spanjersberg S.J., de Roos A., Matheijssen N.A., Zwinderman A.H., et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and localization of coronary artery disease. Quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation*, 1994, 90, 1; pp 127-138.
- Vanoverschelde J.L. et Melin J.A. The pathophysiology of myocardial hibernation: current controversies and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*, 2001, 43, 5; pp 387-398.
- Vanoverschelde J.L., Wijns W., Depre C., Essamri B., Heyndrickx G.R., Borgers M., et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation*, 1993, 87, 5; pp 1513-1523.
- Vatner S.F. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ Res*, 1980, 47, 2; pp 201-207.
- vom Dahl J., Eitzman D.T., al-Aouar Z.R., Kanter H.L., Hicks R.J., Deeb G.M., et al. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation*, 1994, 90, 5; pp 2356-2366.
- Waldman L.K., Nosan D., Villarreal F. et Covell J.W. Relation between transmural deformation and local myofiber direction in canine left ventricle. *Circ Res*, 1988, 63, 3; pp 550-562.

- White H.D. et Braunwald E. Applying the open artery theory: use of predictive survival markers. *Eur Heart J*, 1998, 19, 8; pp 1132-1139.
- Wilke N. MR measurement of myocardial perfusion. *Magma*, 1998, 6, 2-3; pp 147.
- Wilke N., Simm C., Zhang J., Ellermann J., Ya X., Merkle H., et al. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Reson Med*, 1993, 29, 4; pp 485-497.
- Wilke N.M., Jerosch-Herold M., Zenovich A. et Stillman A.E. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: clinical validation and future applications. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10, 5; pp 676-685.
- Wu H.M., Hoh C.K., Buxton D.B., Kuhle W.G., Schelbert H.R., Choi Y., et al. Quantification of myocardial blood flow using dynamic nitrogen-13-ammonia PET studies and factor analysis of dynamic structures. *J Nucl Med*, 1995, 36, 11; pp 2087-2093.
- Yamamoto Y., de Silva R., Rhodes C.G., Araujo L.I., Iida H., Rechavia E., et al. A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using ¹⁵O-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation*, 1992, 86, 1; pp 167-178.
- Zaugg M., Lucchinetti E., Garcia C., Pasch T., Spahn D.R. et Schaub M.C. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth*, 2003, 91, 4; pp 566-576.
- Zerhouni E.A., Parish D.M., Rogers W.J., Yang A. et Shapiro E.P. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*, 1988, 169, 1; pp 59-63.
- Zhao S., Croisille P., Janier M., Roux J.P., Plana A., Magnin I., et al. Comparison between qualitative and quantitative wall motion analyses using dipyridamole stress breath-hold cine magnetic resonance imaging in patients with severe coronary artery stenosis. *Magn Reson Imaging*, 1997, 15, 8; pp 891-898.